Aus der Kinderklinik der Medizinischen Einrichtungen
der Universität Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. med. G.-A. von Harnack)

Vergleich von IK 37- (BERODUAL^{R}), Terbutalin- (BRICANYL^{R}) und Placebo-Inhalationslösung bei Kindern mit Asthma bronchiale

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Thomas Meyn

1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Aus der Kinderklinik der Medizinischen Einrichtungen
der Universität Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. med. G.-A. von Harnack)

Vergleich von IK 37- (BERODUAL^{R}), Terbutalin- (BRICANYL^{R}) und Placebo-Inhalationslösung bei Kindern mit Asthma bronchiale

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Thomas Meyn

1983

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan

gez.: Prof. Dr. med. A. Hopf

I. Berichterstatter

gez.: Prof. Dr. med. E.A. Stemmann

II. Berichterstatter

gez.: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Einleitung und Fragestellung	1
II.	Methodik	5
1.	Patientenauswahl	5
2.	Untersuchungsbedingungen	7
2.1	Verwendete Substanzen	7
2.2	Untersuchungsparameter	9
2.3	Untersuchungsablauf	9
2.4	Untersuchungsplan	9
3.	Statistische Auswertung	10
III.	Ergebnisse	16
IV.	Diskussion	27
V.	Zusammenfassung	34
VI.	Anhang Tabellen	35
VII.	Literaturverzeichnis	55

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543909_0105

I. Einleitung und Fragestellung

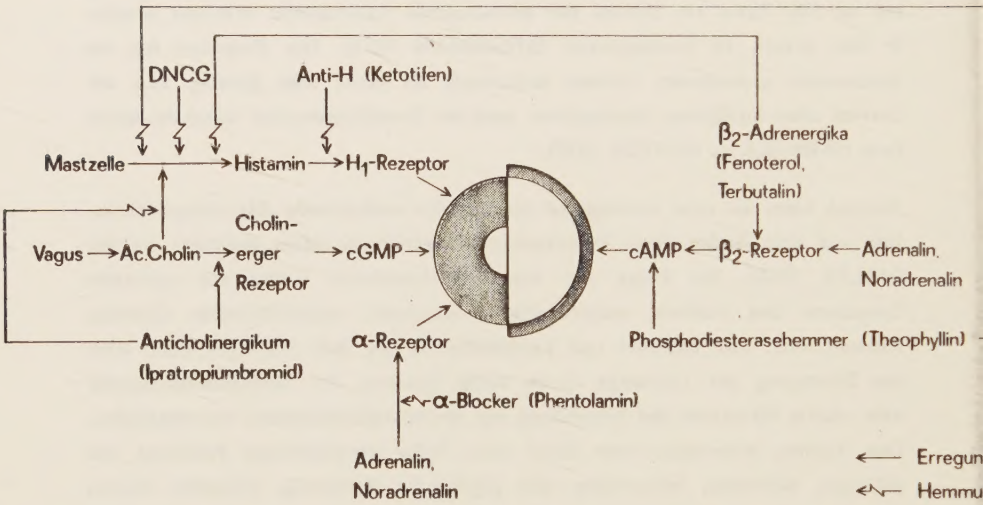
Das Asthma bronchiale im Kindesalter ist eine relativ häufige Erkrankung. Einzelne Untersucher ermittelten in verschiedenen Ländern eine Morbidität bis zu 5%. Etwa ein Drittel der erwachsenen Asthmatiker erkrankt bereits in den ersten 10 Lebensjahren (STEMMANN 1976). Die Prognose des im Kindesalter erworbenen Asthma bronchiale ist nicht sehr günstig: Nur ein Drittel aller kindlichen Asthmatiker wird im Erwachsenenalter beschwerdefrei (von HARNACK u. PANTEN 1957).

Asthma kann als eine vorwiegend anfallsweise auftretende Atemwegsobstruktion auf dem Boden eines hyperreaktiven Bronchialsystems definiert werden (NOLTE 1980). Als Folge der Atemwegsobstruktion treten die typischen Symptome des Asthma, exspiratorische Atemnot, exspiratorisches Giemen, Husten, evtl. mit Auswurf und Lungenüberblähung auf. Pathogenetisch wird die Einengung der Luftwege durch einen Spasmus der Bronchialmuskulatur bzw. durch Dyskrinie und Schwellung der Bronchialschleimhaut hervorgerufen. Das Asthma bronchiale kann durch eine Reihe verschiedener Faktoren wie Allergie, Infektion, körperliche und psychische Belastung, irritative Reize, Tag-Nacht-Wechsel (Schlafzustand), Klimawechsel oder Hormone ausgelöst werden.

Der Bronchialmuskelspasmus spielt eine dominierende Rolle in der Pathogenese des Asthma. Hierbei kann ein gestörtes Zusammenspiel verschiedener Regulationsvorgänge, die den Spannungszustand der Bronchialmuskulatur steuern, zugrundeliegen. Die wesentlichen physiologischen und pharmakologischen Einflüsse, die zu einer Bronchokonstriktion bzw. Bronchodilatation führen können, sind schematisch in Abbildung Nr. 1 dargestellt (modifiziert nach NOLTE 1975).

Eine Dilatation der glatten Bronchialmuskulatur erfolgt ausschließlich über den Weg einer Erhöhung des intrazellulären cyclischen Adenosinmonophosphat-Gehalts (cAMP-Gehalts). Dies geschieht physiologischerweise über eine Stimulierung der β_2-Rezeptoren durch Adrenalin, in geringerem Maße durch Noradrenalin. Therapeutisch kann eine cAMP-Erhöhung neben β_2-Adrenergika auch durch Phosphodiesterasehemmer erreicht werden, wobei letztere den cAMP-Abbau blockieren. Im Gegensatz zur Bronchodilatation kann eine Bronchokonstriktion durch verschiedene Mechanismen ausgelöst werden. Einmal kann es über eine Acetylcholinfreisetzung an den cholinergen Re-

Abbildung Nr. 1: Regulation der glatten Bronchialmuskulatur, links Bronchokonstriktion, rechts Bronchodilatation (modifiziert nach NOLTE 1975)



zeptoren der Bronchialmuskulatur zu einer intrazellulären Erhöhung des cyclischen Guanosinmonophosphats (cGMP) kommen, was eine Kontraktion zur Folge hat. Hier besteht die therapeutische Möglichkeit darin, eine Stimulierung der cholinergen Rezeptoren durch ein Anticholinergikum zu hemmen. Weiterhin kann eine Bronchokonstriktion über α-Rezeptoren in der Bronchialmuskulatur ausgelöst werden. Es konnte gezeigt werden, daß ein Anstrengungsasthma bei Kindern über eine starke Noradrenalinausschüttung via α-Rezeptoren entsteht. Durch Gabe des α-Blockers Phentolamin ließ sich die Bronchialobstruktion nach körperlicher Anstrengung verhindern (REINHARDT u.a. 1980). Ein dritter Mechanismus zur Auslösung einer Bronchokonstriktion läuft über eine Einwirkung von Mediatorsubstanzen auf die Bronchialmuskulatur ab. Von besonderer Bedeutung ist dabei das aus der degranulierten Mastzelle freigesetzte Histamin, welches über H_1-Rezeptoren zu einer Verengung der Atemwege führt. Mehrere therapeutische Angriffspunkte bieten sich an: Eine therapeutische Wirkung kann zunächst mit Dinatrium cromoglicicum (DNCG) erzielt werden, indem die Membran der Mastzelle stabilisiert und auf diese Weise eine Degranulation mit Mediatorliberation verhindert wird. Aber auch β_2-Adrenergika und Phosphodiesterasehemmer

hemmen die Freisetzung von Mediatoren aus der Mastzelle bzw. verhüten eine Mastzelldegranulation durch Erhöhung des intrazellulären cAMP. Anticholinergika, welche die mediatoraktivierende Wirkung des Acetylcholins hemmen, wirken gleichsinnig. Schließlich kann die Stimulierung der H_1-Rezeptoren der Bronchialmuskulatur durch ein Antihistaminikum blockiert werden.

Zur Frage der Priorität von Vagus und Sympathikus in der Pathogenese des Asthma bronchiale gibt es einen Theorienstreit. Die β-adrenergische Theorie postuliert bei Asthmatikern einen Defekt der β-Rezeptoren (SZENTIVANYI 1968). Die defekten β-Rezeptoren sprechen unzureichend auf eine Stimulierung durch Katecholamine an, was zu einer Störung des sympathischen Gleichgewichts im Sinne einer gesteigerten α-Rezeptorenwirkung führt. Die Hyperreaktivität des Bronchialsystems wird durch eine gestörte sympathische Regulation hervorgerufen. Andere Asthmafaktoren wie Allergie, Infektion oder irritative Reize werden nur als Auslöser dieser Fehlregulation angesehen. Im Gegensatz dazu sieht die Reflextheorie den bronchokonstriktorischen Vagusreflex als grundlegend verändert an (NADEL 1976). Als Ursache des Asthma gelten überempfindliche irritative Rezeptoren des Bronchialepithels. Über einen zentralen Reflexbogen - afferenter Vagus, Umschaltung in der Medulla oblongata, efferenter Vagus - kommt es zu einer gesteigerten Stimulierung der cholinergen Rezeptoren in der Bronchialmuskulatur, d.h. zu vermehrter Bronchokonstriktion. Gleichzeitig werden über die cholinergen Rezeptoren der Mastzelle Mediatoren freigesetzt, die ihrerseits wieder die irritativen Rezeptoren des Bronchialepithels erregen usw. Nach Ansicht der Reflextheorie sind Katecholamineffekte weniger ausschlaggebend für die Regulation des Bronchialmuskeltonus als der Vagusreflex.

Eine therapeutische Konsequenz aus beiden Theorien bietet sich in der gemeinsamen Anwendung von β_2-adrenergischen und anticholinergischen Substanzen an. Im pathogenetischen Geschehen des Asthma bronchiale entfaltet jeder dieser Wirkstoffe seine bronchospasmolytische Wirkung: Neben einer Stimulierung der β_2-Rezeptoren bzw. Hemmung der cholinergen Rezeptoren wird jeweils zusätzlich die Freisetzung von Mediatoren aus der Mastzelle gehemmt.

In der vorliegenden Studie interessierte deshalb die Fragestellung, inwieweit sich bei Kindern mit Asthma bronchiale eine Kombination aus β_2-Adrenergikum (Fenoterol) und Anticholinergikum (Ipratropiumbromid) als IK 37 (BERODUAL^R) von der Monosubstanz eines β_2-Adrenergikum (Terbutalin, BRICANYL^R) und

von Placebo hinsichtlich Wirkungsausmaß und Wirkungsdauer unterscheidet. Als Applikationsform wurden Inhalationslösungen verwendet, die mit einem Respirationsgerät vernebelt wurden.

II. Methodik

1. Patientenauswahl

Die Untersuchung wurde an 7 Jungen und 5 Mädchen im Alter von 8 - 13 Jahren durchgeführt. Bei allen Kindern war die Untersuchungsdiagnose "Asthma bronchiale". Die jeweiligen Symptome wurden von den Kindern entsprechend Tabelle Nr. 1 angegeben.

Tabelle Nr. 1: Symptomatik (anamnestisch angegebene Beschwerden)

	Pat. Nr.											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Atemnot dauernd	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-
Atemnot anfallsweise	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
Keuchende, ziehende Atmung	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Husten	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Auswurf	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-

3 Kinder (Pat. Nr. 4, 10, 12) gaben fast tägliche Beschwerden an. Eine Differenzierung der jeweiligen Ursachen des Asthma bronchiale zeigt Tabelle Nr. 2.

Tabelle Nr. 2: Einzeldiagnosen (auslösende Faktoren des Asthma bronchiale)

	Pat. Nr.											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Allergie	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Anstrengung	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Infektion	-	-	+	+	-	+	-	+	-	+	-	+
Nächtliches Asthma	-	-	+	+	-	-	-	-	+	+	-	+

Es bestand in allen Fällen eine Allergie, nachgewiesen im Pricktest. Bei 11 von 12 Kindern konnte auch ein Anstrengungsasthma ausgelöst werden, d.h. fast alle Kinder besaßen ein hochlabiles Bronchialsystem. Infektionen und nächtliches Asthma kamen seltener vor. Die Ergebnisse des Allergennachweises sind in Tabelle Nr. 3 dargestellt. Es wurden jeweils Gruppen- und/oder Einzelallergene getestet.

Tabelle Nr. 3: Positive Befunde im Hauttest mit Allergenen

Pat. Nr.	
	1 Hausstaub, Hausstaubmilbe, Alternaria tenuis, Katzenepithelien
	2 Hausstaub, Hausstaubmilbe
	3 Hausstaubmilbe
	4 Gräserpollen, Getreidepollen, Tierepithelien
	5 Hausstaub
	6 Hausstaub, Hausstaubmilbe, Gräserpollen, Birkenpollen
	7 Hausstaub, Hausstaubmilbe, Alternaria tenuis, Gräserpollen, Getreidepollen
	8 Kaninchenepithelien
	9 Schimmelpilze
	10 Hausstaubmilbe, Gräserpollen, Getreidepollen, Baumpollen
	11 Hausstaub
	12 Tierepithelien

Für die Studie sollten nur solche Kinder ausgewählt werden, deren Lungenfunktion durch Bronchospasmolyse deutlich verbessert werden konnte, bzw. deren Bronchialobstruktion eindeutig reversibel war. Die Auswahl sollte mit einem Selektionstest erfolgen, der bei allen Kindern durchgeführt wurde. Ein positiver Ausfall des Tests war gegeben, wenn 30 Minuten nach Inhalation von

2 Hüben eines Bronchodilatators (IK 6-Dosieraerosol, BERODUAL^{R}) ein Abfall des bronchialen Strömungswiderstandes von mindestens 30 % eintrat (R_t-Änderung $\geq$-30 %). Die Messungen wurden frühmorgens um $8^{\underline{00}}$ Uhr durchgeführt. Die Auswahlbedingungen wurden von allen Kindern erfüllt. Die Ergebnisse des Selektionstests sind in Abschnitt VI angegeben (Abschnitt VI, Anhang, Tabelle Nr. 1). Bis auf eine Ausnahme (Pat. Nr. 8) erfolgte bei allen Kindern noch keine Therapie vor der Untersuchung.

2. Untersuchungsbedingungen

2.1 Verwendete Substanzen

In der Studie wurden 2 Bronchospasmolytika und ein Placebo verwendet. Die zu testenden Bronchodilatatoren waren:

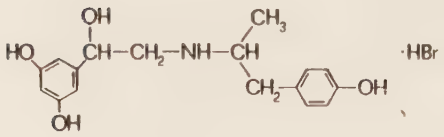
1. Ein Kombinationspräparat aus dem β_2-Adrenergikum Fenoterol und dem Anticholinergikum Ipratropiumbromid (IK 37, BERODUAL^{R}, Firma C.H. BOEHRINGER SOHN, Ingelheim).
2. Die β_2-adrenergische Monosubstanz Terbutalin (BRICANYL^{R}, Firma ASTRA Chemicals).

Fenoterol und Terbutalin sind Resorcinolderivate, die am N-Atom des 1-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-aminoäthanol unterschiedliche Seitenketten haben. Während Terbutalin eine tertiäre Butylgruppe besitzt, liegt bei Fenoterol eine Isopropylgruppe vor, in der ein H-Atom durch einen Hydroxyphenylrest in Parastellung substituiert ist. Die im Vergleich zum Orciprenalin längere Seitenkette am N-Atom beider Substanzen wird für die überwiegend β_2-sympathomimetische, also bronchospasmolytische Wirkung verantwortlich gemacht. Die kardial stimulierende, β_1-sympathomimetische Wirkung ist demgegenüber geringer ausgeprägt (WAGNER 1977).

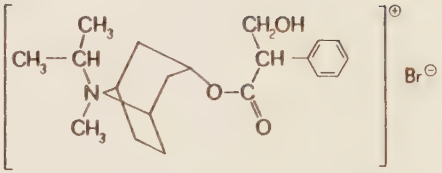
Ipratropiumbromid ist ein Atropinderivat, beide Substanzen sind Ester der Tropasäure. Beim Ipratropiumbromid wird die Stickstoffbrücke im Tropangerüst durch ein quartäres N-Atom gebildet, an dem sich im Unterschied zum tertiären N-Atom des sonst identischen Atropin zusätzlich ein Isopropylrest befindet (DECKERS 1975). Wegen seiner quartären Struktur wird Ipratropiumbromid schlechter resorbiert als Atropin. Es besitzt keine zentral anticholinerge Wirkkomponente. Sonst entspricht das Wirkungsbild dem des Atropin, wobei die bronchospasmolytische Wirkung im Vordergrund steht (BAUER 1974). Abbildung Nr. 2 zeigt die Strukturformeln der einzelnen Wirkstoffe.

UNIV. LIBRARY

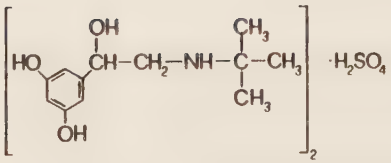
Abbildung Nr. 2: Strukturformeln



Fenoterol



Ipratropiumbromid



Terbutalin

Die Untersuchungssubstanzen waren in 3 verschiedenen Inhalations-Stammlösungen enthalten, die pro ml folgende Wirkstoffmengen enthielten:

1. IK 37 (BERODUAL^{R}): 0,5 mg Fenoterol + 0,25 mg Ipratropiumbromid

2. Terbutalin (BRICANYL^{R}): 10 mg Terbutalin

3. Placebo: Physiologische Kochsalzlösung (NaCl)

1 ml der Stammlösungen von 1. und 2. wurde mit 7 ml physiologischer NaCl verdünnt. Je 2 ml der so hergestellten Lösungen wurden in den Ansatz eines Überdruck-Verneblergerätes[1] gegeben. Die entsprechenden Wirkstoffmengen betrugen 0,125 mg Fenoterol + 0,0625 mg Ipratropiumbromid bzw. 2,5 mg Terbutalin. Die Kinder inhalierten ca. 5 Minuten lang, bis die Lösungen verbraucht waren. Von der Placebosubstanz inhalierten die Kinder ebenfalls 2 ml.

[1] Minibird-Respirator, Firma BIRD Inc.

2.2 Untersuchungsparameter

In der Untersuchung wurden bei allen Kindern 5 verschiedene Meßgrößen bestimmt:

1. Lungenfunktionsparameter[2]

1.1 Bronchialer Strömungswiderstand R_t (cm H_2O / l / s)

1.2 Exspiratorisches thorakales Gasvolumen TGV (l)

1.3 Spezifische Resistance R_t . TGV (cm H_2O . s)

2. Kreislaufparameter

2.1 Herzfrequenz (l / min)

2.2 Blutdruck RR syst./diast. (mm Hg)

Während die Wirksamkeit der Medikamente durch die Lungenfunktionsparameter ermittelt wurde, sollten die Kreislaufparameter Hinweise auf mögliche kardiale Nebenwirkungen geben. Die Herzfrequenz wurde palpatorisch an der A. radialis, der Blutdruck auskultatorisch nach RIVA-ROCCI bestimmt.

2.3 Untersuchungsablauf

Die Kinder befanden sich in stationärer Behandlung. Am ersten Tag nahm jedes Kind zunächst nur am Selektionstest teil. Fiel der Test positiv aus, wurde dem entsprechenden Kind an den 3 nachfolgenden Tagen jeweils im Abstand von 24 Stunden eine Testsubstanz verabreicht. Die einzelnen Untersuchungstage hatten dabei folgenden Ablauf:

Morgens um $8^{\underline{00}}$ Uhr wurden Lungenfunktion und Kreislaufparameter gemessen (R_t, TGV, Herzfrequenz und Blutdruck). Danach inhalierte jedes Kind die Testlösung. Weitere Messungen der Lungenfunktion und der Kreislaufparameter erfolgten im Abstand von 3 min, 10 min, 30 min, 1 Std, 2 Std, 4 Std, 6 Std und 8 Std nach Inhalation.

2.4 Untersuchungsplan

Die Studie war als Ein-Gruppen-Versuchsplan mit Meßwiederholung angelegt,

[2] Ganzkörperplethysmograph SIREGNOST FD 40/91, Firma SIEMENS

d.h. jedes Kind der Untersuchungsgruppe wurde unter verschiedenen Untersuchungsbedingungen (IK 37, Terbutalin, Placebo) wiederholt gemessen. Bei diesem Versuchsplan erfolgt eine Beurteilung der Medikamentenwirkung in einem bestimmten Zeitraum über einen intraindividuellen Vergleich der einzelnen Meßwerte. Die Unterschiedlichkeit der Meßwerte kann bei diesem Vergleich aber nicht nur durch verschiedene Medikamente verursacht sein, sondern auch durch die Medikamentenreihenfolge selbst. Eine Kontrolle möglicher sequentieller Übertragungseffekte (carry-over effects) erfolgte durch Randomisierung, d.h. die Reihenfolge der verabreichten Medikamente wurde für jedes Kind nach dem Zufallsprinzip ermittelt. Unter dieser Bedingung kann man annehmen, daß sich evtl. auftretende Sequenzeffekte gegenseitig aufheben. Intraindividuelle Meßwertunterschiede können so als Folge von Medikamentenunterschieden interpretiert werden.

Zur Kontrolle des Placebo-Effektes sowie möglicher Beurteilungsfehler durch den Versuchsleiter (self-fulfilling prophecy) wurde die Untersuchung als Doppelblindstudie durchgeführt, d.h. weder den Kindern noch dem Versuchsleiter waren die einzelnen Medikamente im Untersuchungszeitraum bekannt. Die Inhalations-Stammlösungen waren zu diesem Zweck in verschlüsselten Ampullen zu je 1 ml abgefüllt, die nur mit den jeweiligen Patientennummern und nach der Anwendungsfolge gekennzeichnet waren. Erst nach Beendigung sämtlicher Messungen wurden die verabreichten Substanzen mit einem Auswertungsschlüssel identifiziert.

3. Statistische Auswertung

Die Meßergebnisse wurden für jeden einzelnen Untersuchungsparameter varianzanalytisch ausgewertet. Bei allen Meßgrößen wurde dabei das Modell einer 3-faktoriellen Varianzanalyse zugrundegelegt:

Faktor A: Medikamente (fest, p = 3 Stufen)

Faktor B: Zeit (fest, q = 9 Stufen)

Faktor P: Patienten (zufällig, n = 12 Stufen)

Man erhält damit ein Datenschema mit Meßwiederholung über 2 Faktoren und einem Meßwert pro Faktorstufenkombination (BORTZ 1979):

	a_1				a_2				a_3			
	b_1	b_2	b_j	b_q	b_1	b_2	b_j	b_q	b_1	b_2	b_j	b_q
p_1	x_{111}	x_{121}	x_{1j1}	x_{1q1}	x_{211}	x_{221}	x_{2j1}	x_{2q1}	x_{311}	x_{321}	x_{3j1}	x_{3q1}
p_2	x_{112}	x_{122}	x_{1j2}	x_{1q2}	x_{212}	x_{222}	x_{2j2}	x_{2q2}	x_{312}	x_{322}	x_{3j2}	x_{3q2}
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
p_m	x_{11m}	x_{12m}	x_{1jm}	x_{1qm}	x_{21m}	x_{22m}	x_{2jm}	x_{2qm}	x_{31m}	x_{32m}	x_{3jm}	x_{3qm}
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
p_n	x_{11n}	x_{12n}	x_{1jn}	x_{1qn}	x_{21n}	x_{22n}	x_{2jn}	x_{2qn}	x_{31n}	x_{32n}	x_{3jn}	x_{3qn}

Die Totalvariation aller Meßwerte eines Parameters zerlegt sich im Modell in einen Quadratsummenanteil, der auf die Unterschiedlichkeit zwischen den Patienten zurückgeht und einen weiteren Quadratsummenanteil, der auf die Unterschiedlichkeit innerhalb der Meßwerte der einzelnen Patienten zurückgeht:

$$QS_{tot} = QS_P + QS_{P\ in}$$

Die Unterschiedlichkeit der Meßwerte innerhalb der einzelnen Patienten zerlegt sich weiter in die Teilkomponenten Wirkung des Faktors A (QS_A), Wirkung des Faktors B (QS_B), sowie die Interaktionswirkungen der Kombinationen von A und B ($QS_{A \times B}$), A und P ($QS_{A \times P}$), B und P ($QS_{B \times P}$) und A, B und P ($QS_{A \times B \times P}$):

$$QS_{P\ in} = QS_A + QS_B + QS_{A \times B} + QS_{A \times P} + QS_{B \times P} + QS_{A \times B \times P}$$

Zur vereinfachten Darstellung der Quadratsummenberechnung in der Ergebnistabelle der Varianzanalyse werden folgende Kennziffern definiert:

$$(1) = \frac{G^2}{n\,p\,q}, \quad (2) = \sum_i \sum_j \sum_m x_{ijm}^2, \quad (3) = \frac{\sum_i A_i^2}{n\,q}, \quad (4) = \frac{\sum_j B_j^2}{n\,p},$$

$$(5) = \frac{\sum_m P_m^2}{p\,q}, \quad (6) = \frac{\sum_i \sum_j AB_{ij}^2}{n}, \quad (7) = \frac{\sum_i \sum_m AP_{im}^2}{q}, \quad (8) = \frac{\sum_j \sum_m BP_{jm}^2}{p},$$

wobei G die Gesamtsumme aller Meßwerte und A_i, B_j, P_m, AB_{ij}, AP_{im} und BP_{jm} jeweils die Summe aller Meßwerte unter einer bestimmten Faktorstufe bzw. Faktorstufenkombination ist. Unter Verwendung dieser Kennziffern

lautet die allgemeine Ergebnistabelle der Varianzanalyse:

Quelle der Varianz	Quadratsumme (QS)	Freiheitsgrade (df)
zwischen P	(5) - (1)	n - 1
Faktor A	(3) - (1)	p - 1
Faktor B	(4) - (1)	q - 1
Interaktion A x B	(6) - (3) - (4) + (1)	(p - 1) . (q - 1)
Interaktion A x P	(7) - (3) - (5) + (1)	(n - 1) . (p - 1)
Interaktion B x P	(8) - (4) - (5) + (1)	(n - 1) . (q - 1)
Interaktion A x B x P	(2) - (6) - (7) - (8) + (3) + (4) + (5) - (1)	(n - 1) . (p - 1) . (q - 1)
innerhalb P	(2) - (5)	n . (p . q - 1)
Total	(2) - (1)	n . p . q - 1

Es ergeben sich folgende Varianzanteile:

$$\hat{\sigma}^2_P = \frac{QS_P}{df_P}, \quad \hat{\sigma}^2_A = \frac{QS_A}{df_A}, \quad \hat{\sigma}^2_B = \frac{QS_B}{df_B}, \quad \hat{\sigma}^2_{A \times B} = \frac{QS_{A \times B}}{df_{A \times B}},$$

$$\hat{\sigma}^2_{A \times P} = \frac{QS_{A \times P}}{df_{A \times P}}, \quad \hat{\sigma}^2_{B \times P} = \frac{QS_{B \times P}}{df_{B \times P}}, \quad \hat{\sigma}^2_{A \times B \times P} = \frac{QS_{A \times B \times P}}{df_{A \times B \times P}},$$

$$\hat{\sigma}^2_{P\ in} = \frac{QS_{P\ in}}{df_{P\ in}}, \quad \hat{\sigma}^2_{tot} = \frac{QS_{tot}}{df_{tot}}.$$

Für die Meßwerte der einzelnen Untersuchungsparameter wurden jeweils 3 Hypothesen aufgestellt:

1. Die Mittelwerte unter den Stufen von Faktor A unterscheiden sich voneinander signifikant (Medikamenteneinfluß).
2. Die Mittelwerte unter den Stufen von Faktor B unterscheiden sich voneinander signifikant (Zeiteinfluß).
3. Die Mittelwerte unter den Faktorstufenkombinationen A x B unterscheiden sich voneinander signifikant (Einfluß der Interaktion von Medikamenten und Zeit).

Die Prüfung dieser Hypothesen erfolgte durch einen konservativen F-Test mit modifizierten Freiheitsgraden nach GEISSER u. GREENHOUSE. Mit diesem Test wird eine mögliche Verletzung der Voraussetzung homogener Varianzen und Kovarianzen zwischen allen Datenpaaren, die zu einer fälschlichen Annahme der Hypothesen führen könnte, vermieden (BORTZ 1979). Die einzelnen Prüfgrößen

$$F_A = \frac{\hat{\sigma}^2_A}{\hat{\sigma}^2_{A \times B}}, \quad F_B = \frac{\hat{\sigma}^2_B}{\hat{\sigma}^2_{B \times P}}, \quad F_{A \times B} = \frac{\hat{\sigma}^2_{A \times B}}{\hat{\sigma}^2_{A \times B \times P}}$$

werden jeweils mit dem für 1 Zählerfreiheitsgrad und n - 1 Nennerfreiheitsgraden erwarteten F-Wert verglichen. Ist der empirische F-Wert größer als der auf konventionellem α-Fehlerniveau (1 % oder 5 %) erwartete F-Wert, können die aufgestellten Hypothesen angenommen werden.

Bei einer Annahme der Hypothesen 1. und/oder 3. wurde weiterhin geprüft, welche Mittelwerte sich von welchen anderen Mittelwerten signifikant unterscheiden. Hierzu wurden folgende Zusatzhypothesen aufgestellt:

1.1 Der Mittelwert unter der Faktorstufe A_1 (IK 37) unterscheidet sich signifikant vom Mittelwert unter der Faktorstufe A_2 (Terbutalin).

1.2 Der Mittelwert unter der Faktorstufe A_3 (Placebo) unterscheidet sich signifikant vom Mittelwert der Mittelwerte unter den Faktorstufen A_1 und A_2 (Medikamente).

3.1 Die Mittelwerte unter den Faktorstufenkombinationen AB_{12}, AB_{13},..., AB_{1j},..., AB_{1q} (IK 37, 8 Zeitpunkte) unterscheiden sich jeweils zu entsprechenden Zeiten signifikant von den Mittelwerten unter den Faktorstufenkombinationen AB_{22}, AB_{23},..., AB_{2j},..., AB_{2q} (Terbutalin, 8 Zeitpunkte).

3.2 Die Mittelwerte unter den Faktorstufenkombinationen AB_{32}, AB_{33},..., AB_{3j},..., AB_{3q} (Placebo, 8 Zeitpunkte) unterscheiden sich jeweils zu entsprechenden Zeiten signifikant von den Mittelwerten der Mittelwerte unter den Faktorstufenkombinationen AB_{12} und AB_{22}, AB_{13} und AB_{23},..., AB_{1j} und AB_{2j},..., AB_{1q} und AB_{2q} (Medikamente, 8 Zeitpunkte).

Die Prüfung der Zusatzhypothesen erfolgte über die Bildung von orthogonalen Einzelvergleichen (BORTZ 1979):

Einzelvergleich	Prüfgröße
$D_1 = \overline{A_1} - \overline{A_2}$	$F_1 = \frac{1/2\ n\ q\ D_1^2}{\hat{\sigma}^2_{A \times P}}$
$D_2 = \overline{A_3} - 1/2\ (\overline{A_1} - \overline{A_2})$	$F_2 = \frac{2/3\ n\ q\ D_2^2}{\hat{\sigma}^2_{A \times P}}$
$D_3 = \overline{AB_{12}} - \overline{AB_{22}}$	$F_3 = \frac{1/2\ n\ D_3^2}{\hat{\sigma}^2_{A \times B \times P}}$
$D_4 = \overline{AB_{13}} - \overline{AB_{23}}$	$F_4 = \frac{1/2\ n\ D_4^2}{\hat{\sigma}^2_{A \times B \times P}}$
$D_5 = \overline{AB_{14}} - \overline{AB_{24}}$	$F_5 = \frac{1/2\ n\ D_5^2}{\hat{\sigma}^2_{A \times B \times P}}$
$D_6 = \overline{AB_{15}} - \overline{AB_{25}}$	$F_6 = \frac{1/2\ n\ D_6^2}{\hat{\sigma}^2_{A \times B \times P}}$
$D_7 = \overline{AB_{16}} - \overline{AB_{26}}$	$F_7 = \frac{1/2\ n\ D_7^2}{\hat{\sigma}^2_{A \times B \times P}}$
$D_8 = \overline{AB_{17}} - \overline{AB_{27}}$	$F_8 = \frac{1/2\ n\ D_8^2}{\hat{\sigma}^2_{A \times B \times P}}$
$D_9 = \overline{AB_{18}} - \overline{AB_{28}}$	$F_9 = \frac{1/2\ n\ D_9^2}{\hat{\sigma}^2_{A \times B \times P}}$
$D_{10} = \overline{AB_{19}} - \overline{AB_{29}}$	$F_{10} = \frac{1/2\ n\ D_{10}^2}{\hat{\sigma}^2_{A \times B \times P}}$
$D_{11} = \overline{AB_{32}} - 1/2\ (\overline{AB_{12}} + \overline{AB_{22}})$	$F_{11} = \frac{2/3\ n\ D_{11}^2}{\hat{\sigma}^2_{A \times B \times P}}$

$$D_{12} = \overline{AB}_{33} - 1/2\,(\overline{AB}_{13} + \overline{AB}_{23}) \qquad F_{12} = \frac{2/3\ n\ D_{12}^2}{\hat{\sigma}^2_{A \times B \times P}}$$

$$D_{13} = \overline{AB}_{34} - 1/2\,(\overline{AB}_{14} + \overline{AB}_{24}) \qquad F_{13} = \frac{2/3\ n\ D_{13}^2}{\hat{\sigma}^2_{A \times B \times P}}$$

$$D_{14} = \overline{AB}_{35} - 1/2\,(\overline{AB}_{15} + \overline{AB}_{25}) \qquad F_{14} = \frac{2/3\ n\ D_{14}^2}{\hat{\sigma}^2_{A \times B \times P}}$$

$$D_{15} = \overline{AB}_{36} - 1/2\,(\overline{AB}_{16} + \overline{AB}_{26}) \qquad F_{15} = \frac{2/3\ n\ D_{15}^2}{\hat{\sigma}^2_{A \times B \times P}}$$

$$D_{16} = \overline{AB}_{37} - 1/2\,(\overline{AB}_{17} + \overline{AB}_{27}) \qquad F_{16} = \frac{2/3\ n\ D_{16}^2}{\hat{\sigma}^2_{A \times B \times P}}$$

$$D_{17} = \overline{AB}_{38} - 1/2\,(\overline{AB}_{18} + \overline{AB}_{28}) \qquad F_{17} = \frac{2/3\ n\ D_{17}^2}{\hat{\sigma}^2_{A \times B \times P}}$$

$$D_{18} = \overline{AB}_{39} - 1/2\,(\overline{AB}_{19} + \overline{AB}_{29}) \qquad F_{18} = \frac{2/3\ n\ D_{18}^2}{\hat{\sigma}^2_{A \times B \times P}}$$

Alle empirischen F-Werte wurden wieder mit dem für 1 Zählerfreiheitsgrad und n - 1 Nennerfreiheitsgraden erwarteten F-Wert (α= 1 % bzw. 5 %) verglichen. Die Mittelwertunterschiede in den Einzelvergleichen sind signifikant, wenn der empirische F-Wert größer als der erwartete F-Wert ist.

III. Ergebnisse

Die Tabellen Nr. 4 bis Nr. 9 enthalten die Ergebnisse der Varianzanalyse für alle Untersuchungsparameter, bronchialer Strömungswiderstand (R_t), exspiratorisches thorakales Gasvolumen (TGV), spezifische Resistance (R_t . TGV), Herzfrequenz und Blutdruck (RR syst./diast.).

In den Tabellen sind zunächst die verschiedenen Einflußfaktoren (Quellen der Varianz) und ihre Interaktionen aufgereiht. Die folgenden Spalten geben von links nach rechts die Quadratsummen der Meßwerte, die zugehörigen Freiheitsgrade und die entsprechenden empirischen Varianzen an. Die letzte Spalte enthält die Ergebnisse der Signifikanztests für die Faktoren A und B sowie deren Interaktion A x B. Die Symbole * und ** entsprechen Irrtumswahrscheinlichkeiten von $p < 0{,}05$ bzw. $p < 0{,}01$.

Unter den Spalten sind die kritischen F-Werte $F_{(1,11;0,95)}$ und $F_{(1,11;0,99)}$ angegeben. F_1 und F_2 bzw. F_3 bis F_{18} sind die Ergebnisse der Signifikanztests für die orthogonalen Einzelvergleiche D_1 und D_2 bzw. D_3 bis D_{18}.

Die Abbildungen Nr. 3 bis Nr. 7 zeigen für die jeweiligen Untersuchungsparameter den Verlauf der Mittelwerte aller 12 Patienten nach IK 37, Terbutalin und Placebo. Zu den Mittelwerten sind die entsprechenden Standardabweichungen eingetragen. Die Einzelmeßwerte sind in Abschnitt VI aufgeführt (Abschnitt VI, Anhang, Tabellen Nr. 2 - 19).

Tabelle Nr. 4: Ergebnistabelle der Varianzanalyse des bronchialen Strömungswiderstandes R_t (cm H_2O / l / s)

Quelle der Varianz	QS	df	$\hat{\sigma}^2$	F
zwischen P	878,18	11	79,83	-
Faktor A	590,80	2	295,40	28,98**
Faktor B	390,54	8	48,82	20,04**
Interaktion A x B	382,88	16	23,93	12,71**
Interaktion A x P	224,28	22	10,19	-
Interaktion B x P	214,31	88	2,44	-
Interaktion A x B x P	331,45	176	1,88	-
innerhalb P	2134,25	312	6,84	-
Total	3012,43	323	9,33	-

$F_{(1,11;0,95)} = 4,84$; $F_{(1,11;0,99)} = 9,65$

$F_1 = 0,85$; $F_2 = 57,11$**; $F_3 = 0$; $F_4 = 0,05$; $F_5 = 0,12$; $F_6 = 0,01$;

$F_7 = 0,47$; $F_8 = 0,80$; $F_9 = 15,07$**; $F_{10} = 0,41$; $F_{11} = 136,01$**;

$F_{12} = 126,76$**; $F_{13} = 84,91$**; $F_{14} = 94,67$**; $F_{15} = 40,82$**;

$F_{16} = 15,20$**; $F_{17} = 1,23$; $F_{18} = 0,01$

Tabelle Nr. 4 zeigt einen signifikanten Einfluß der Medikamente auf den bronchialen Strömungswiderstand (Faktor A: $p < 0,01$). Ebenso ergibt sich ein deutlicher zeitlicher Trend sowie ein gesicherter unterschiedlicher Wirkungsverlauf bei den verschiedenen Medikamenten (Faktor B, Interaktion A x B: $p < 0,01$). Bei weiterer Analyse des Medikamenteneinflusses durch orthogonale Einzelvergleiche läßt sich ein bedeutsamer Unterschied zwischen den beiden Wirksubstanzen und Placebo nachweisen (D_2: $p < 0,01$). Im Wirkungsverlauf der verschiedenen Medikamente zeigt sich zwischen IK 37 und Terbutalin 360 min nach Inhalation ein signifikanter Unterschied (D_9: $p < 0,01$). Beide Medikamente unterscheiden sich im Zeitraum von 3 min bis 240 min nach Inhalation deutlich von Placebo (D_{11} bis D_{16}: $p < 0,01$).

Abbildung Nr. 3: Verlauf der Mittelwerte des bronchialen Strömungswiderstandes von 12 Patienten mit Standardabweichungen nach ○ IK 37 □ Terbutalin ● Placebo

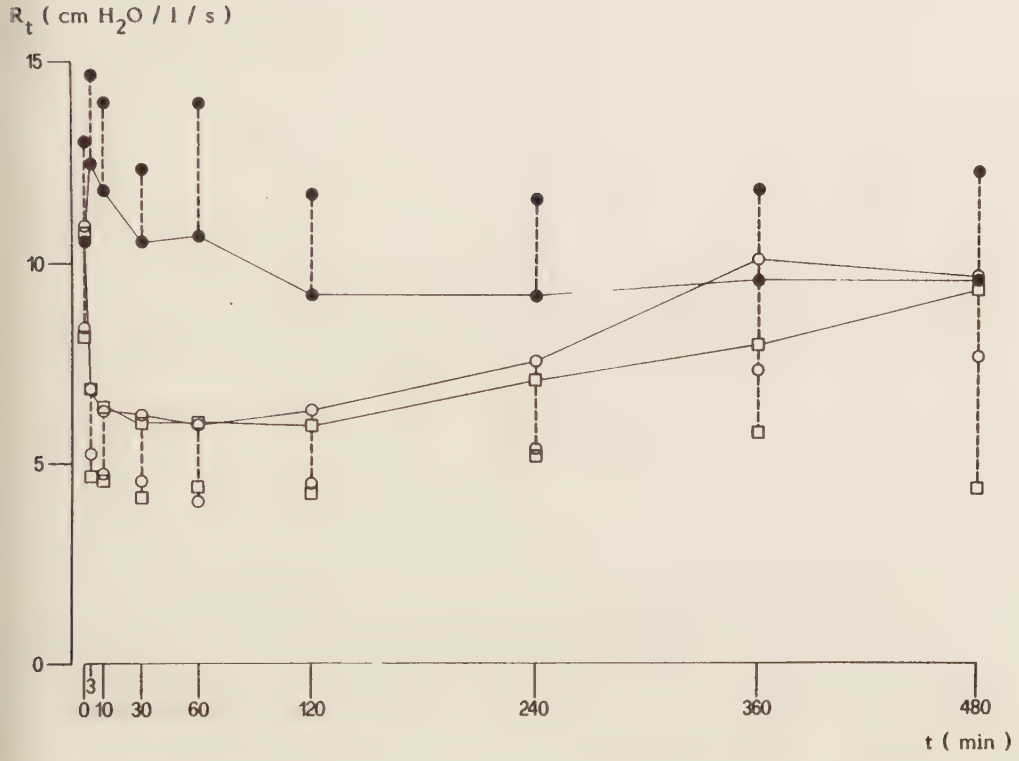


Abbildung Nr. 3 zeigt den Verlauf des bronchialen Strömungswiderstandes nach den verschiedenen Behandlungen. Es fällt ein fast gleichverlaufender R_t-Abfall unmittelbar nach Gabe von IK 37 und Terbutalin auf. Dagegen steigt R_t unter Placebo zunächst an. Im weiteren Kurvenverlauf (ab 240 min nach Inhalation) ist ein etwas steilerer R_t-Anstieg bei IK 37 gegenüber Terbutalin zu erkennen.

Tabelle Nr. 5: Ergebnistabelle der Varianzanalyse des exspiratorischen thorakalen Gasvolumens TGV (l)

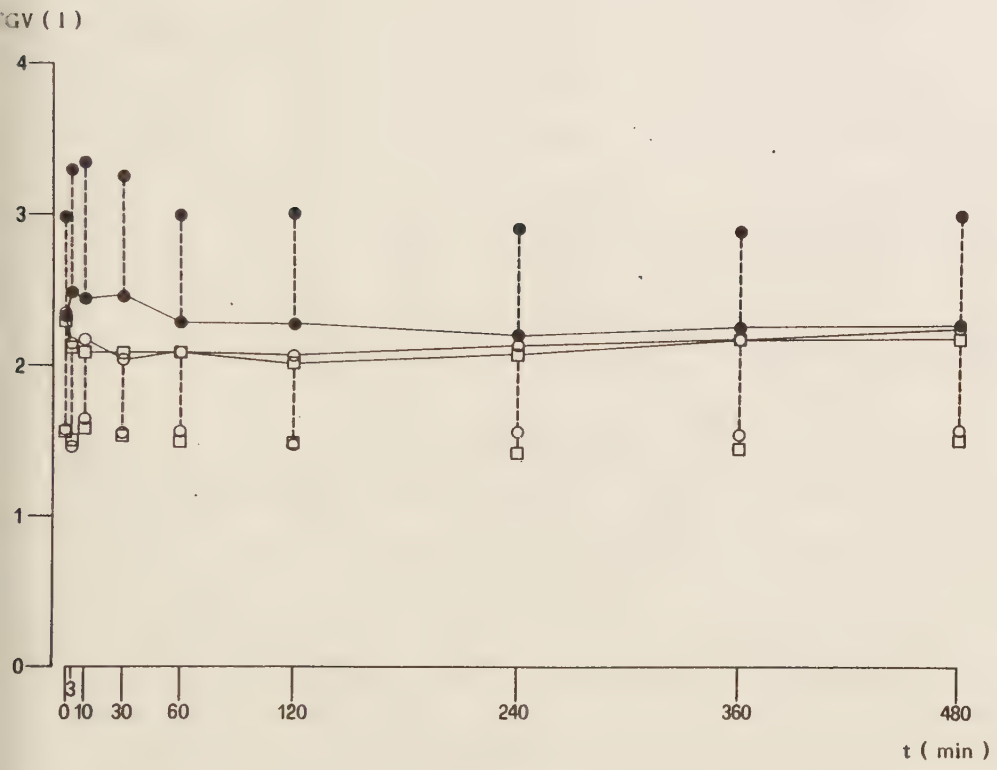
Quelle der Varianz	QS	df	$\hat{\sigma}^2$	F
zwischen P	119,99	11	10,91	-
Faktor A	2,67	2	1,33	11,49**
Faktor B	1,19	8	0,15	4,34
Interaktion A x B	1,38	16	0,09	2,36
Interaktion A x P	2,55	22	0,12	-
Interaktion B x P	3,01	88	0,03	-
Interaktion A x B x P	6,42	176	0,04	-
innerhalb P	17,21	312	0,06	-
Total	137,21	323	0,42	-

$F_{(1,11;0,95)} = 4,84$; $F_{(1,11;0,99)} = 9,65$

$F_1 = 0,54$; $F_2 = 22,44^{**}$

Tabelle Nr. 5 gibt einen bedeutsamen Einfluß der Medikamente auf das exspiratorische thorakale Gasvolumen an (Faktor A: $p < 0,01$). In der weiteren Analyse durch orthogonale Einzelvergleiche unterscheiden sich IK 37 und Terbutalin dabei signifikant von Placebo (D_2: $p < 0,01$).

Abbildung Nr. 4: Verlauf der Mittelwerte des exspiratorischen thorakalen Gasvolumens von 12 Patienten mit Standardabweichungen nach ○ IK 37
□ Terbutalin
● Placebo



Aus Abbildung Nr. 4 ist der Verlauf des exspiratorischen thorakalen Gasvolumens nach Behandlung zu entnehmen. Wie beim bronchialen Strömungswiderstand fällt das TGV sofort nach Gabe der Medikamente ab, während unter Placebo ein TGV-Anstieg zu erkennen ist. Im weiteren Verlauf unterscheiden sich die einzelnen Kurven nur gering voneinander.

Tabelle Nr. 6: Ergebnistabelle der Varianzanalyse der spezifischen Resistance R_t . TGV (cm H_2O . s)

Quelle der Varianz	QS	df	$\hat{\sigma}^2$	F
zwischen P	10530,88	11	957,35	-
Faktor A	5289,91	2	2644,95	18,16**
Faktor B	2835,69	8	354,46	13,65**
Interaktion A x B	2865,12	16	179,07	10,36**
Interaktion A x P	3204,05	22	145,64	-
Interaktion B x P	2285,27	88	25,97	-
Interaktion A x B x P	3040,87	176	17,28	-
innerhalb P	19520,91	312	62,57	-
Total	30051,78	323	93,04	-

$F_{(1,11;0,95)} = 4,84$; $F_{(1,11;0,99)} = 9,65$

$F_1 = 0,52$; $F_2 = 35,81^{**}$; $F_3 = 0,04$; $F_4 = 0,001$; $F_5 = 0,01$;

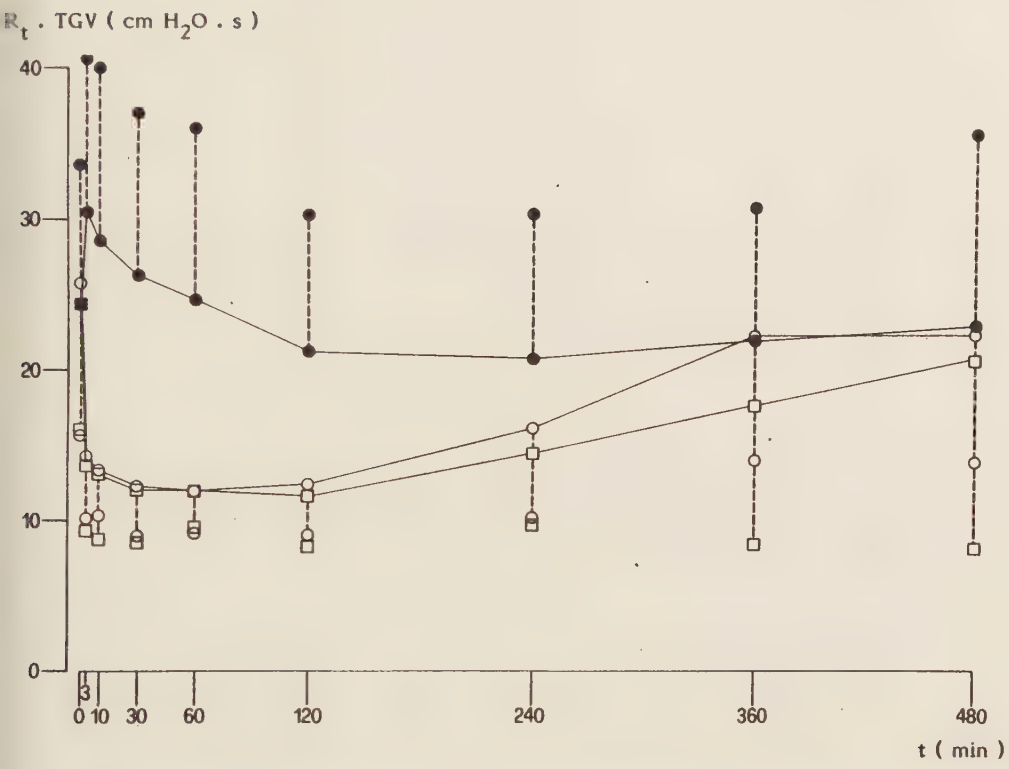
$F_6 = 0,0005$; $F_7 = 0,26$; $F_8 = 0,99$; $F_9 = 7,47^{*}$; $F_{10} = 1,12$;

$F_{11} = 126,73^{**}$; $F_{12} = 110,29^{**}$; $F_{13} = 92,90^{**}$; $F_{14} = 74,82^{**}$;

$F_{15} = 39,32^{**}$; $F_{16} = 14,19^{**}$; $F_{17} = 2,10$; $F_{18} = 1,11$

Tabelle Nr. 6 zeigt ähnliche Ergebnisse wie Tabelle Nr. 4: Die Medikamente haben einen deutlichen Einfluß auf die spezifische Resistance (Faktor A: $p < 0,01$). Ein zeitlicher Trend sowie ein unterschiedlicher Wirkungsverlauf bei den verschiedenen Medikamenten konnte ebenfalls gesichert werden (Faktor B, Interaktion A x B: $p < 0,01$). In ihrem Einfluß auf die spezifische Resistance unterscheiden sich die Wirksubstanzen bedeutsam von Placebo (D_2: $p < 0,01$). Zwischen IK 37 und Terbutalin besteht 360 min nach Inhalation ein signifikanter Wirkungsunterschied (D_9: $p < 0,05$). Die Bronchodilatatoren unterscheiden sich in ihrer Wirksamkeit in den initialen und mittleren Zeitabschnitten (3 min bis 240 min nach Inhalation) eindeutig von Placebo (D_{11} bis D_{16}: $p < 0,01$).

Abbildung Nr. 5: Verlauf der Mittelwerte der spezifischen Resistance von 12 Patienten mit Standardabweichungen nach ○ IK 37 □ Terbutalin ● Placebo



In Abbildung Nr. 5 ist der Verlauf der spezifischen Resistance dargestellt. Die Kurven der Wirksubstanzen fallen auch hier zunächst in gleicher Weise ab, während die Placebokurve sofort ansteigt. In den späteren Zeitabschnitten (ab 240 min nach Inhalation) steigen die Werte nach IK 37 schneller an als nach Terbutalin.

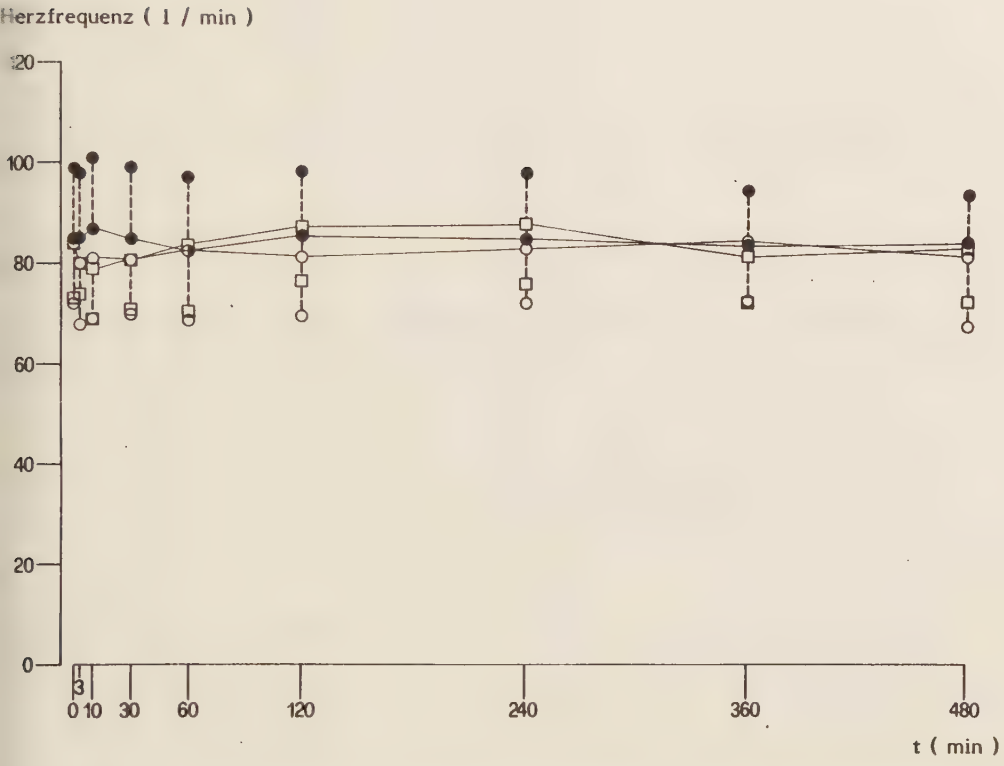
Tabelle Nr. 7: Ergebnistabelle der Varianzanalyse der Herzfrequenz (i / min)

Quelle der Varianz	QS	df	$\hat{\sigma}^2$	F
zwischen P	30754,37	11	2795,85	-
Faktor A	348,07	2	174,04	0,97
Faktor B	676,22	8	84,53	2,02
Interaktion A x B	815,70	16	50,98	1,96
Interaktion A x P	3956,22	22	179,83	-
Interaktion B x P	3681,41	88	41,83	-
Interaktion A x B x P	4576,00	176	26,00	-
innerhalb P	14053,63	312	45,04	-
Total	44808,00	323	138,72	-

$F_{(1,11;0,95)} = 4,84$; $F_{(1,11;0,99)} = 9,65$

Tabelle Nr. 7 zeigt keine überzufällige Beeinflussung der Herzfrequenz durch die Medikamente, den Faktor "Zeit" oder die Interaktion zwischen Medikamenten und Zeit.

Abbildung Nr. 6: Verlauf der Mittelwerte der Herzfrequenz von 12 Patienten mit Standardabweichungen nach ○ IK 37 □ Terbutalin ● Placebo



Aus dem Verlauf der Herzfrequenz in Abbildung Nr. 6 sind keine auffälligen Ergebnisse zu entnehmen. Alle Werte bleiben unter den verschiedenen Behandlungen ungefähr konstant.

Tabelle Nr. 8: Ergebnistabelle der Varianzanalyse des Blutdrucks RR syst. (mm Hg)

Quelle der Varianz	QS	df	$\hat{\sigma}^2$	F
zwischen P	18824,92	11	1711,36	-
Faktor A	61,73	2	30,86	0,62
Faktor B	123,77	8	15,47	0,99
Interaktion A x B	110,49	16	6,91	0,69
Interaktion A x P	1091,98	22	49,64	-
Interaktion B x P	1374,38	88	15,62	-
Interaktion A x B x P	1769,14	176	10,05	-
innerhalb P	4531,48	312	14,52	-
Total	23356,40	323	72,31	-

$F_{(1,11;0,95)} = 4,84$; $F_{(1,11;0,99)} = 9,65$

Tabelle Nr. 9: Ergebnistabelle der Varianzanalyse des Blutdrucks RR diast. (mm Hg)

Quelle der Varianz	QS	df	$\hat{\sigma}^2$	F
zwischen P	24446,91	11	2222,45	-
Faktor A	46,91	2	23,46	0,27
Faktor B	408,49	8	51,06	2,21
Interaktion A x B	365,59	16	22,85	1,46
Interaktion A x P	1921,60	22	87,35	-
Interaktion B x P	2032,25	88	23,09	-
Interaktion A x B x P	2749,23	176	15,62	-
innerhalb P	7542,07	312	24,12	-
Total	31970,99	323	98,98	-

$F_{(1,11;0,95)} = 4,84$; $F_{(1,11;0,99)} = 9,65$

Tabelle Nr. 8 und Tabelle Nr. 9 weisen auf keinen signifikanten Einfluß der Medikamente, des Faktors "Zeit" oder der Interaktion "Medikamente x Zeit" auf den syst./diast. Blutdruck hin.

Abbildung Nr. 7: Verlauf der Mittelwerte des syst./diast. Blutdrucks von 12 Patienten mit Standardabweichungen nach ○ IK 37 □ Terbutalin ● Placebo

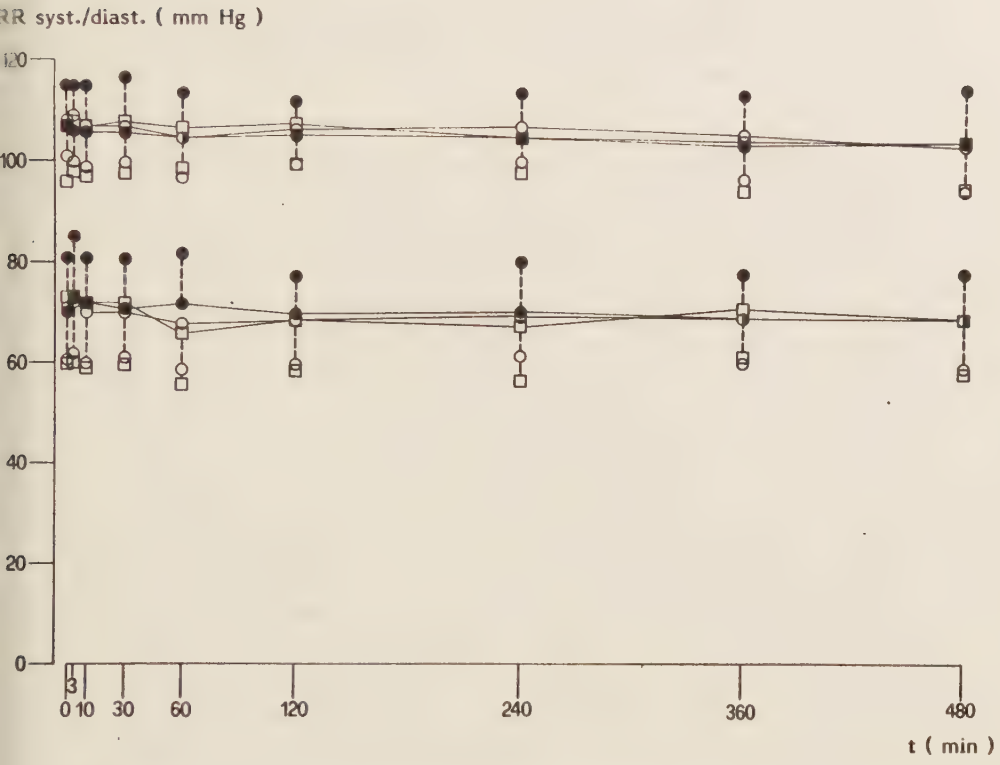


Abbildung Nr. 7 gibt den Verlauf des systolischen und diastolischen Blutdrucks an. Nach geringen anfänglichen Schwankungen bleiben die Werte unter allen Behandlungen konstant.

IV. Diskussion

Die vorliegende Untersuchung sollte zur Beantwortung der Frage beitragen, ob durch die Kombination eines β_2-Adrenergikum und eines Anticholinergikum bessere Resultate in der Asthmatherapie bei Kindern erzielt werden können. Hierbei interessierte der Vergleich mit einem einzelnen β_2-adrenergischen Wirkstoff über einen längeren Zeitraum von 8 Stunden unter Placebokontrolle.

Die verwendeten Substanzen haben sich in vielen Untersuchungsreihen als wirksame Mittel zur Behandlung des Asthma bronchiale erwiesen. Patienten mit allergischem Asthma hatten unter Gabe von 0,4 mg Fenoterol-DA (DA - Dosieraerosol) normale Lungenfunktionswerte bis zu 4 Stunden nach Allergenprovokation bei geringen Änderungen von Herzfrequenz und Blutdruck (WOITOWITZ u. WOITOWITZ 1971). Die Schutzwirkung von Fenoterol erwies sich nach Histaminprovokation von jugendlichen Asthmatikern gegenüber dem unspezifischeren β-Adrenergikum Orciprenalin als überlegen (BEUMER 1971). Eine bronchospasmolytische Wirkung konnte unter einer Dosierung von 0,4 mg Fenoterol-DA bereits nach 2 Minuten nachgewiesen werden und hielt mindestens 2 Stunden lang in maximaler Stärke an (NOLTE 1971). Höhere Dosierungen als 0,4 mg Fenoterol-DA ergaben keine wesentliche Steigerung des Therapieeffektes, allerdings einen Anstieg der Herzfrequenz bzw. eine Senkung des systolischen Blutdrucks (WETTENGEL u. FABEL 1971). Dafür konnte bei Verwendung einer Fenoterol-Inhalationslösung mit 1,25 mg bzw. 0,5 mg Wirkstoff eine geringfügig bessere protektive und bronchospasmolytische Wirkung erzielt werden als mit 0,4 mg Fenoterol-Da (SCHULTZE-WERNINGHAUS u.a. 1978). Ein weiterer Vergleich zwischen Inhalationslösung und Dosieraerosol ergab hingegen bei verschiedenen Fenoterol-Dosierungen zwischen 0.05 mg und 0,4 mg keinen Unterschied in der bronchospasmolytischen Wirkung (WYLICIL u. KARDOS 1980).

Subkutan injiziertes Terbutalin in einer Dosis von 0,25 mg erzeugte bei Asthmatikern nach 15 Minuten eine Bronchospasmolyse, dabei stieg bei einigen Patienten auch die Herzfrequenz mäßig an (ARNER u.a. 1970). Terbutalin-DA erwies sich im Vergleich zu Orciprenalin als stärker und länger broncholytisch wirksam, die Herzfrequenz fiel unter beiden Medikamenten ab (FORMGREN 1970). 2,5 mg Terbutalin-Inhalationslösung bewirkte schon nach 1 Minute eine deutliche Bronchospasmolyse, die nach 2 Stunden ihr Maximum erreicht

hatte. Durch Dosiserhöhung auf 5 mg konnte der Maximaleffekt zwar weiter gesteigert werden, der systolische und diastolische Blutdruck fiel jedoch leicht ab (SIMONSSON u.a. 1976). Die bronchospasmolytische Wirkung von 2,5 mg Terbutalin-Inhalationslösung wurde auch in einer anderen Untersuchung bestätigt. Dosiserhöhungen bis auf 17,5 mg erbrachten nur einen geringen Wirkungszuwachs bei Zunahme der Herzfrequenz (THOMA u. SIEMON 1976).

Fenoterol- und Terbutalin-Inhalationslösungen wurden schließlich in einer Studie mit chronischen Asthmatikern in 3 verschiedenen Dosierungen miteinander verglichen. Zwischen 0,5 mg, 1 mg und 2 mg Fenoterol bzw. 2,5 mg, 5 mg und 10 mg Terbutalin ergaben sich dabei keine Unterschiede in der Wirkungsstärke. Obwohl die Wirkung von Terbutalin länger andauerte, wurde diesem Ergebnis aufgrund möglicher Unvergleichbarkeit der Dosierungen keine Bedeutung zugemessen (CARMICHAEL u.a. 1980).

In den Untersuchungen zu Ipratropiumbromid, der anticholinergischen Komponente von IK 37, zeigte sich im Vergleich mit β-Adrenergika eine langsamer einsetzende bronchospasmolytische Wirkung, die jedoch ebenfalls mehrere Stunden anhielt. Kreislaufnebenwirkungen wurden praktisch nicht gefunden. Das Medikament wurde zunächst als Dosieraerosol, später auch als Inhalationslösung verabreicht und konnte erheblich niedriger dosiert werden als Fenoterol bzw. Terbutalin.

Eine optimal mögliche Bronchodilatation bei Asthmapatienten war schon nach 0,01 mg Ipratropiumbromid-DA erreichbar und verbesserte sich auch mit einer 4-fachen Dosiserhöhung nicht (ULMER u.a. 1973). Dosissteigerungen von 0,01 mg bis auf 0,15 mg Ipratropiumbromid-DA ergaben jeweils in gleicher Weise eine maximale Bronchodilatation nach 30 Minuten sowie eine bis zu 4 Stunden nach Inhalation anhaltende Wirkung (GROSS 1975). Verglichen mit Orciprenalin setzte die Wirkung von Ipratropiumbromid-DA innerhalb der ersten 10 Minuten langsamer ein (BÖHNING u. FABEL 1975). Eine Schutzwirkung nach Allergenprovokation von Asthmatikern ließ sich mit 0,04 mg Ipratropiumbromid-DA bei 85 % der Patienten erzielen (KERSTEN 1974). Wurde die Inhalationsprovokation mit Acetylcholin durchgeführt, zeigte sich ein protektiver Effekt bei verschiedenen Dosisreihen von Ipratropiumbromid-DA und Ipratropiumbromid-Inhalationslösung unabhängig von der Wirkstoffmenge bzw. der Applikationsform (BEUMER 1975).

In einzelnen Versuchsreihen mit Ipratropiumbromid und β-adrenergischen

Bronchodilatatoren ließen sich unterschiedliche Wirkungen bei verschiedenen Patientenkollektiven nachweisen. Derartige Ergebnisse wurden zunächst bei Vergleichen von Patienten mit Asthma bronchiale gegenüber Patienten mit chronischer Bronchitis gefunden. In beiden Patientengruppen wurde nach Gabe von 0,08 mg Ipratropiumbromid-DA ein etwa gleichartiger bronchospasmolytischer Effekt festgestellt, der sich bei nachfolgender Inhalation des β-Adrenergikum Isoprenalin jedoch nur bei der Asthma-Gruppe weiter verbessern ließ (POPPIUS u.a. 1972). In einer anderen Untersuchung mit Asthmapatienten bzw. Patienten mit chronischer Bronchitis ergab ein Vergleich von Ipratropiumbromid-DA und Fenoterol eine etwa gleichstarke und gleichlange Bronchodilatation in der Bronchitis-Gruppe, in der Asthma-Gruppe dagegen eine ausgeprägtere Wirkung nach Fenoterol (MAESEN 1975). Die unterschiedliche Wirksamkeit von Ipratropiumbromid und β-Adrenergika führt KUNKEL (1976) auf eine stärkere Beteiligung des N. vagus bei infektivem Asthma bzw. eine geringere Beteiligung bei allergischem Asthma zurück. Als therapeutische Konsequenz schlägt er β_2-Adrenergika für allergische Obstruktionsstörungen bzw. Ipratropiumbromid für die chronisch obstruktive Ventilationsstörung vor. Möglicherweise liegen auch bei Kindern mit Anstrengungsasthma unterschiedliche Wirkungen von Ipratropiumbromid und β-Adrenergika vor, wobei letztere eine stärkere protektive Wirkung zu haben scheinen (STEMMANN u.a. 1975). Ein Vergleich zwischen Ipratropiumbromid-DA und dem β_2-Adrenergikum Salbutamol zeigte bei Kindern mit Anstrengungsasthma einen deutlich schwächeren bronchospasmolytischen Effekt von Ipratropiumbromid 5 Minuten nach der Inhalation (STEMMANN u. KOSCHE 1975).

Unter der Annahme unterschiedlicher Wirkungen von Ipratropiumbromid und β-Adrenergika auf verschiedene Asthmaformen wurde auch die Möglichkeit einer kombinierten Anwendung beider Wirkstoffe in der Asthmatherapie geprüft. In einer Reihe von Untersuchungen ließ sich dabei keine additive Wirkung von Ipratropiumbromid und β-Adrenergika gegenüber den Einzelsubstanzen feststellen. Nach aufeinanderfolgender Gabe von Ipratropiumbromid und Orciprenalin konnte eine solche Additionswirkung ebensowenig nachgewiesen werden wie nach gleichzeitiger Gabe von Ipratropiumbromid und Fenoterol verglichen mit Ipratropiumbromid allein (ULMER u.a. 1973). Ein ähnliches Ergebnis ergab ein Vergleich zwischen einer Fenoterol- und nachfolgender Ipratropiumbromid-Inhalation mit einer Fenoterol- und nachfolgender Placebo-Inhalation. In beiden Fällen zeigten sich bis zu 5 Stunden nach

Behandlung keine signifikanten Unterschiede in der Lungenfunktion (VERSTRAETEN 1975).

Ein anderer Grund für die kombinierte Anwendung von Ipratropiumbromid und β-Adrenergika wird von REICHEL (1974) angegeben, der vor allem in den dadurch möglichen niedrigen Dosierungen der Einzelkomponenten Vorteile sieht, da auf diese Weise die unerwünschten Katecholamin-Nebenwirkungen bei optimaler Bronchodilatation auf ein Minimum reduziert werden können. Für Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis wurde von ihm eine kombinierte Inhalationstherapie von Fenoterol-DA bzw. Ipratropiumbromid-DA in jeweils 3-stündigem Wechsel vorgeschlagen.

Schließlich konnte eine kombinierte Therapie mit einem β-Adrenergikum und Ipratropiumbromid auch den zirkadianen Tagesrhytmus von Asthmatikern günstig beeinflussen. Asthmatiker wie auch Lungengesunde zeigen nachts bzw. am frühen Morgen einen Maximalanstieg des bronchialen Strömungswiderstandes und des exspiratorischen thorakalen Gasvolumens, der im weiteren Tagesverlauf gegen Mittag wieder auf ein Minimum abfällt (ZUIDEMA u. van ESSEL 1965; de MILLAS u. ULMER 1971). Aus diesem Grund herrscht bei Patienten mit Asthma bronchiale vor allem frühmorgens Atemnot. Wurden Ipratropiumbromid und Orciprenalin in den frühen Morgenstunden gegeben, so ließen sich R_t und TGV auf ein niedrigeres Niveau senken und halten als zu einem späteren Zeitpunkt (BAKRAN jr. u.a. 1972).

Um eine Kombinationstherapie mit Ipratropiumbromid und einem β-Adrenergikum in möglichst niedriger Dosierung zu ermöglichen, wurde das Kombinationspräparat IK 6-Dosieraerosol bzw. IK 37-Inhalationslösung entwickelt. Als β_2-sympathomimetische Komponente ist Fenoterol enthalten. Da nur noch ein Präparat verwendet wird, ist die Handhabung der Medikamente gegenüber der bisherigen Kombinationstherapie einfacher. In der Standarddosierung von 2 Hüben enthält IK 6-DA 0,1 mg Fenoterol bzw. 0,04 mg Ipratropiumbromid. Dabei ist der Fenoterolanteil niedriger dosiert als bei Fenoterol-Dosieraerosol (BEROTEC^R): Das Kombinationspräparat zeigte im Vergleich zu den Einzelkomponenten keine additive Wirkung, allerdings wurde eine hervorragende Verträglichkeit angegeben (ULMER 1979). Bei einem Vergleich von IK 6-DA (0,1 mg Fenoterol + 0,04 mg Ipratropiumbromid) und 0,5 mg Terbutalin-DA ließ sich bei Patienten mit überwiegend chronischer Bronchitis über einen Zeitraum von 6 Stunden eine im Trend etwas stärkere bronchospasmolytische Wirksamkeit und längere Wirkungsdauer

mit IK 6 erreichen (KARDOS u. WYLICIL 1980).

In der vorliegenden Untersuchung wurde im Medikamentenvergleich die Inhalationslösung IK 37 (0,125 mg Fenoterol + 0,0625 mg Ipratropiumbromid) gegenüber 2,5 mg Terbutalin-Inhalationslösung und Placebo (physiologische NaCl-Lösung) untersucht. Als Vorteile einer Inhalationstherapie werden neben einer intensiveren Befeuchtung der Atemwege auch eine bessere Kontrollierbarkeit der Therapie bzw. geringere Mißbrauchsgefahren gesehen, so daß gerade bei Kindern ein Vergleich unter dieser Applikationsform interessant erscheint (von der HARDT 1980 b). Bei Kindern mit allergischem Asthma bronchiale konnte gezeigt werden, daß IK 37 eine protektive Wirkung über mindestens 60 Minuten entfaltet (von der HARDT 1980 a). Ein Vergleich von IK 37 mit 1,25 mg Salbutamol-Inhalationslösung ergab bei erwachsenen Asthmatikern eine deutliche bronchospasmolytische Wirkung beider Substanzen über 2 Stunden, wobei ein schnellerer Wirkungseintritt nach Salbutamol erfolgte, während IK 37 eine längere Wirkungsdauer zeigte (BAUR u.a. 1980).

Die Ergebnisse dieser Studie zeigten bei allen Lungenfunktionsparametern, bronchialer Strömungswiderstand (R_t), exspiratorisches thorakales Gasvolumen (TGV) und spezifische Resistance (R_t . TGV) erwartungsgemäß einen signifikanten Unterschied zwischen den Wirkstoffen und Placebo. Beide Medikamente führten gegenüber Placebo zu einer bedeutsamen Senkung des bronchialen Strömungswiderstandes und der spezifischen Resistance bis zu 4 Stunden nach Inhalation, wobei sich beide Substanzen innerhalb dieses Zeitraumes nicht überzufällig unterschieden. Allerdings stiegen im Kurvenverlauf von Resistance und spezifischer Resistance die Werte von IK 37 nach 4 Stunden wieder steiler an als von Terbutalin. Nach 6 Stunden überschritten die IK 37-Werte sogar leicht die Werte der Placebokurve. Nur zu diesem Zeitpunkt bestand ein signifikanter Unterschied der Werte für Resistance bzw. spezifische Resistance von IK 37 und Terbutalin, während 8 Stunden nach Inhalation alle Lungenfunktionsparameter von IK 37, Terbutalin und Placebo wieder annähernd gleich waren. Bei Herzfrequenz und Blutdruck ergaben sich unter allen 3 Behandlungen nahezu konstante Kurvenverläufe ohne signifikante Veränderungen.

In der Wirkungsstärke der Bronchospasmolyse zeigte sich demnach kein bedeutsamer Unterschied zwischen IK 37 und Terbutalin. Geht man von einer annähernden Vergleichbarkeit der beiden β_2-Adrenergika Fenoterol

und Terbutalin aus, so scheint sich wie in früheren Untersuchungen (z.B. ULMER 1979) zu bestätigen, daß auch durch einen 2-fachen Angriff über Vagus und Sympathikus keine stärkere Bronchodilatation möglich ist als über einen Angriffspunkt allein. Diese Aussage ist mit Vorsicht zu betrachten. Es wäre auch möglich, daß das β_2-Adrenergikum bereits zu einer maximalen Bronchospasmolyse geführt hat, die durch zusätzliche anticholinerge Wirkung nicht verstärkt werden kann. Bei Betrachtung der Wirkungsdauer schneidet die β_2-adrenergische Monosubstanz sogar günstiger ab, wenn man den Kurvenverlauf des bronchialen Strömungswiderstandes und der spezifischen Resistance sowie den signifikanten Wirkungsunterschied zu IK 37 nach 6 Stunden zugrundelegt. Die geringere Wirkungsdauer von IK 37 könnte auf die 20-fach niedrigere Dosierung der β_2-adrenergischen Komponente zurückzuführen sein, wobei der schnellere Fenoterol-Abbau offenbar auch von der anticholinergen Komponente Ipratropium nicht ausgeglichen werden kann. Dabei führt die niedrige Dosierung des Kombinationspräparates jedoch nicht zu nachweisbar geringeren Nebenwirkungen, wie es der Vergleich der Kreislaufparameter Herzfrequenz und Blutdruck in dieser Studie zeigte. Unter Berücksichtigung von Wirkungsstärke, Wirkungsdauer und Nebenwirkungen erwies sich das Kombinationspräparat IK 37 somit als nicht überlegen gegenüber der Monosubstanz Terbutalin. Eine gleichwertige Wirkung auf die Lungenfunktion lag höchstens bis zu 6 Stunden nach Inhalation vor.

Anders als in der vorliegenden Untersuchung ergab der erwähnte Vergleich der Dosieraerosole IK 6 und Terbutalin eine günstigere bronchospasmolytische Wirksamkeit und längere Wirkungsdauer des Kombinationspräparates (KARDOS u. WYLICIL 1980). Der unterschiedliche Ergebnistrend dürfte wahrscheinlich auf verschiedene Patientenkollektive zurückzuführen sein: Während in der genannten Untersuchung überwiegend Bronchitiker höheren Alters teilnahmen, handelte es sich bei der eigenen Untersuchung um Kinder mit Asthma bronchiale und nachgewiesener Allergie, bei denen sich außerdem in fast allen Fällen auch ein Anstrengungsasthma auslösen ließ. KUNKEL (1980) weist darauf hin, daß vor allem bei jüngeren Asthmapatienten mit nachgewiesener Respirationsallergie und Anstrengungsasthma eine genetisch determinierte Erkrankung im Sinne einer sympathischen Fehlsteuerung vorliegt. Asthmatische Beschwerden von älteren Patienten ab 40 Jahre erklärt er hingegen eher durch eine Reflexbronchokonstriktion, die durch eine gestörte Funktion der Bronchialschleimhaut sowie unterschiedliche Triggermechanismen wie Infektionen, thermische, physikalische und chemische Reize ausgelöst wird.

Sollte bei den untersuchten Kindern eher ein Defekt der sympathischen Regulation entsprechend der β-adrenergischen Theorie vorliegen, so würde eine Therapie mit β_2-Adrenergika als direkterer Weg zur Stabilisierung des sympathischen Gleichgewichtes theoretisch sinnvoller erscheinen. Für die Ergebnisse dieser Untersuchung könnte hierin eine Erklärung liegen.

Bei der Betrachtung der Ergebnisse ist auch das experimentelle Modell mit in die Überlegungen einzubeziehen. In der vorliegenden Studie wurde die bronchospasmolytische Wirkung eines β_2-Adrenergikums und einer Kombination von β_2-Adrenergikum + Anticholinergikum auf die zirkadiane Schwankung des bronchialen Strömungswiderstandes und des exspiratorischen thorakalen Gasvolumens bei kindlichen Asthmatikern getestet. Die erzielten Ergebnisse sind daher streng auf das experimentelle Modell zu beziehen. Sie sagen z.B. nichts aus über die protektive Wirkung eines β_2-Adrenergikums oder einer Kombination β_2-Adrenergikum + Anticholinergikum auf das Anstrengungsasthma oder das allergische Asthma. Hier wäre es denkbar, daß das Kombinationspräparat durch seine 2 pathogenetischen Angriffspunkte der Monosubstanz überlegen sein könnte.

V. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde bei 12 Kindern mit Asthma bronchiale ein Kombinationspräparat aus dem β_2-Adrenergikum Fenoterol und dem Anticholinergikum Ipratropiumbromid (IK 37, BERODUAL^R) mit dem β_2-Adrenergikum Terbutalin (BRICANYL^R) und mit Placebo verglichen. Gemessen wurde die bronchospasmolytische Wirkung auf die zirkadiane Schwankung der Lungenfunktion. Vor der Untersuchung mußten die Kinder in einem Selektionstest am frühen Morgen einen Abfall des bronchialen Strömungswiderstandes um mindestens 30 % nach Gabe eines Bronchodilatators (IK 6-Dosieraerosol, BERODUAL^R) aufweisen. Die zu testenden Medikamente wurden als Inhalationslösungen zu je 2 ml in den Dosierungen 0,125 mg Fenoterol + 0,0625 mg Ipratropiumbromid bzw. 2,5 mg Terbutalin mit Placebo an 3 aufeinanderfolgenden Tagen und in randomisierter Reihenfolge jedem Kind doppelblind verabreicht. Danach wurde der bronchiale Strömungswiderstand (R_t), das exspiratorische thorakale Gasvolumen (TGV), die spezifische Resistance (R_t . TGV) sowie Herzfrequenz und Blutdruck im Abstand von 3 min, 10 min, 30 min, 1 Std, 2 Std, 4 Std, 6 Std und 8 Std nach Inhalation gemessen. Die einzelnen Meßgrößen wurden jeweils varianzanalytisch ausgewertet.

Beide Medikamente zeigten einen signifikanten Abfall des bronchialen Strömungswiderstandes und der spezifischen Resistance bis zu 4 Stunden nach Inhalation im Vergleich zu Placebo. Auch das exspiratorische thorakale Gasvolumen war gegenüber Placebo bedeutsam verringert. Zwischen IK 37 und Terbutalin bestand kein Unterschied in der bronchospasmolytischen Wirkung innerhalb der ersten 4 Stunden. Erst danach schien ein schnellerer Wirkungsabfall des Kombinationspräparates gegenüber dem β_2-Adrenergikum stattzufinden, so daß 6 Stunden nach Inhalation ein signifikanter Unterschied zwischen dem Kombinationspräparat und der Monosubstanz nachweisbar war. Sowohl IK 37 als auch Terbutalin hatten über den gesamten Untersuchungszeitraum keinen bedeutsamen Einfluß auf Herzfrequenz und Blutdruck.

VI. Anhang Tabellen

Tabelle Nr. 1

SELEKTIONSTEST MIT IK 6 - DA (BERODUAL^{R})

Bronchialer Strömungswiderstand R_t (cm H_2O / l / s)

Pat. Nr.	Geschlecht	Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	R_t vor Inhalation	R_t nach Inhalation	R_t-Änderung %
1	m	12,6	145	33	11,30	6,10	-46
2	m	9,2	142	32	13,50	8,60	-36
3	w	8,11	139	32	12,00	7,30	-39
4	m	10,10	152	35	11,40	8,00	-30
5	m	8,9	140	30	9,10	6,20	-32
6	w	10,8	151	32	8,40	4,50	-46
7	w	8,3	138	29	10,90	6,10	-44
8	w	11,7	147	30	11,50	5,20	-55
9	m	13,1	138	33	6,60	3,70	-44
10	m	10,10	143	26	7,30	4,60	-37
11	m	8,7	140	27	10,70	3,80	-64
12	w	9,2	130	24	9,20	5,00	-46
Mittelwert $\bar{x}$		10,2	142	30	10,16	5,76	-43
Standardabweichung s $\pm$		1,7	6	3	2,05	1,59	10

Tabelle Nr. 2

MESSUNGEN UNTER IK 37 (BERODUAL^{R})

Bronchialer Strömungswiderstand R_t (cm H_2O / l / s)

Pat. Nr.	Tag Nr.	Meßzeitpunkte: vor Inhalation	nach Inhalation 3 min	10 min	30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min
1	1	11,40	6,00	6,20	6,50	5,40	6,90	9,10	11,40	10,40
2	1	10,90	7,90	7,00	7,70	7,70	7,20	8,50	10,80	11,40
3	2	15,00	10,10	9,20	8,40	8,70	9,50	9,60	13,30	11,40
4	2	14,70	9,10	8,90	8,90	7,60	8,10	13,00	15,70	13,60
5	3	8,60	5,60	4,90	4,20	4,70	5,30	5,00	6,80	6,80
6	2	9,70	5,90	5,80	5,60	5,10	6,10	6,10	8,30	8,20
7	2	11,20	6,80	6,90	6,60	6,70	6,50	6,90	7,90	8,50
8	3	8,40	7,70	7,00	7,30	9,10	7,50	7,50	12,00	9,30
9	3	13,80	6,20	5,00	5,40	5,10	6,50	6,60	8,80	9,20
10	1	11,50	4,40	4,40	3,50	3,60	3,10	5,40	6,20	7,30
11	3	7,70	6,40	5,10	5,20	3,70	3,60	6,00	10,00	9,80
12	1	8,30	5,80	5,10	5,20	4,50	5,80	8,00	11,70	12,30
Mittelwert $\bar{x}$		10,93	6,83	6,29	6,21	5,99	6,34	7,64	10,24	9,85
Standardabweichung s $\pm$		2,53	1,61	1,56	1,65	1,90	1,78	2,22	2,79	2,05

Tabelle Nr. 3

MESSUNGEN UNTER IK 37 (BERODUAL^{R})

Expiratorisches thorakales Gasvolumen TGV (l)

		Meßzeitpunkte:								
		vor Inhalation	nach Inhalation							
Pat. Nr.	Tag Nr.		3 min	10 min	30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min
1	1	1,88	1,80	1,97	1,97	2,05	1,88	2,05	1,56	1,88
2	1	1,56	1,56	1,88	1,56	1,68	1,72	1,72	1,72	1,80
3	2	1,69	1,08	1,45	1,45	1,53	1,16	1,38	1,77	1,53
4	2	2,36	2,46	2,27	2,18	2,18	2,36	2,36	2,27	2,65
5	3	1,81	1,64	1,81	1,56	1,72	1,72	1,89	1,64	1,56
6	2	1,79	1,63	1,69	1,71	1,63	1,55	1,55	1,71	1,79
7	2	1,63	1,63	1,55	1,47	1,47	1,47	1,47	1,47	1,71
8	3	2,93	2,43	2,33	2,24	1,89	2,24	2,24	2,33	2,24
9	3	3,15	2,61	2,82	2,61	2,61	2,51	2,41	2,93	2,71
10	1	4,02	3,28	3,04	2,93	3,16	3,28	3,16	3,16	3,52
11	3	2,95	2,74	2,74	2,44	2,74	2,53	2,84	3,07	3,07
12	1	2,42	2,93	2,62	2,32	2,62	2,52	2,82	2,93	3,16
Mittelwert $\bar{x}$		2,35	2,15	2,18	2,04	2,11	2,08	2,16	2,21	2,30
Standardabweichung s $\pm$		0,77	0,68	0,53	0,49	0,55	0,60	0,58	0,65	0,69

Tabelle Nr. 4

MESSUNGEN UNTER IK 37 (BERODUAL^{R})

Spezifische Resistance R_t . TGV (cm H_2O . s)

		Meßzeitpunkte:								
		vor Inhalation	nach Inhalation							
Pat. Nr.	Tag Nr.		3 min	10 min	30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min
1	1	21,43	10,80	12,21	12,81	11,07	12,97	18,66	17,78	19,55
2	1	17,00	12,32	13,16	12,01	12,94	12,38	14,62	18,58	20,52
3	2	25,35	10,91	13,34	12,18	13,31	11,02	13,25	23,54	17,44
4	2	34,69	22,39	20,20	19,40	16,57	19,12	30,68	35,64	36,04
5	3	15,57	9,18	8,87	6,55	8,08	9,12	9,45	11,15	10,61
6	2	17,36	9,62	9,80	9,58	8,31	9,46	9,46	14,19	14,68
7	2	18,26	11,08	10,70	9,70	9,85	9,56	10,14	11,61	14,54
8	3	24,61	18,71	16,31	16,35	17,20	16,80	16,80	27,96	20,83
9	3	43,47	16,18	14,10	14,09	13,31	16,32	15,91	25,78	24,93
10	1	46,23	14,43	13,38	10,26	11,38	10,17	17,06	19,59	25,70
11	3	22,72	17,54	13,97	12,69	10,14	9,11	17,04	30,70	30,09
12	1	20,09	16,99	13,36	12,06	11,79	14,62	22,56	34,28	38,87
Mittelwert $\bar{x}$		25,57	14,18	13,28	12,31	12,00	12,55	16,30	22,57	22,82
Standardabweichung s $\pm$		10,36	4,18	2,98	3,33	2,87	3,44	6,01	8,44	8,69

Tabelle Nr. 5

MESSUNGEN UNTER IK 37 (BERODUAL^{R})

Herzfrequenz (1 / min)

		Meßzeitpunkte:								
		vor Inhalation	nach Inhalation							
Pat. Nr.	Tag Nr.		3 min	10 min	30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min
1	1	80	76	72	78	78	66	84	80	68
2	1	94	82	82	84	84	84	92	92	86
3	2	110	108	104	102	108	98	98	92	96
4	2	74	74	74	70	60	82	74	74	70
5	3	76	76	70	76	82	80	78	86	80
6	2	70	70	72	68	70	76	78	80	70
7	2	88	72	88	80	84	94	84	96	96
8	3	84	78	80	80	94	84	92	98	96
9	3	80	84	88	88	88	80	76	78	82
10	1	68	70	68	68	64	68	66	66	62
11	3	84	72	76	72	84	70	80	80	80
12	1	100	98	100	100	100	104	104	108	110
Mittelwert $\bar{x}$		84	80	81	81	83	82	84	86	83
Standardabweichung s $\pm$		12	12	12	11	14	12	11	12	14

Tabelle Nr. 6

MESSUNGEN UNTER IK 37 (BERODUAL^{R})

Blutdruck RR syst. (mm Hg)

Pat. Nr.	Tag Nr.	Meßzeitpunkte: vor Inhalation	nach Inhalation 3 min	10 min	30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min
1	1	110	110	110	110	110	110	110	110	105
2	1	110	115	110	110	105	110	105	105	110
3	2	110	115	115	115	110	115	115	115	110
4	2	105	110	105	105	110	115	110	110	110
5	3	105	105	100	105	105	105	100	105	100
6	2	100	100	100	95	95	100	105	100	100
7	2	100	100	100	105	100	100	100	100	105
8	3	110	110	110	110	110	105	110	110	110
9	3	120	120	120	115	110	115	115	115	110
10	1	100	90	90	90	85	90	95	85	80
11	3	115	115	110	110	110	105	115	115	115
12	1	115	115	115	110	110	110	110	110	110
Mittelwert $\bar{x}$		108	109	107	107	105	107	108	107	105
Standardabweichung s $\pm$		7	9	8	7	8	7	7	9	9

Tabelle Nr. 7

MESSUNGEN UNTER IK 37 (BERODUAL^{R})

Blutdruck RR diast. (mm Hg)

		Meßzeitpunkte:								
		vor Inhalation	nach Inhalation							
Pat. Nr.	Tag Nr.		3 min	10 min	30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min
1	1	70	70	70	70	65	70	70	70	70
2	1	70	80	65	70	75	70	70	70	70
3	2	70	70	75	80	80	80	80	80	80
4	2	65	75	65	60	60	60	60	80	60
5	3	75	75	75	75	65	65	65	65	65
6	2	65	70	65	70	60	70	70	70	80
7	2	80	80	80	80	80	80	80	75	80
8	3	80	80	75	80	75	70	80	75	80
9	3	85	85	85	70	70	80	80	80	70
10	1	50	50	50	50	50	50	60	50	50
11	3	60	60	60	60	65	60	60	60	60
12	1	85	70	80	70	65	70	70	70	70
Mittelwert $\bar{x}$		71	72	70	70	68	69	70	70	70
Standardabweichung s $\pm$		10	10	10	9	9	9	8	9	10

Tabelle Nr. 8

MESSUNGEN UNTER TERBUTALIN (BRICANYL^{R})

Bronchialer Strömungswiderstand R_t (cm H_2O / l / s)

		Meßzeitpunkte:								
		vor Inhalation	nach Inhalation							
Pat. Nr.	Tag Nr.		3 min	10 min	30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min
1	3	10,40	7,00	6,10	6,20	6,80	7,00	8,10	6,90	7,70
2	3	12,40	9,60	8,30	7,70	7,60	6,60	9,90	9,10	10,20
3	3	13,70	9,40	8,60	9,40	8,80	7,50	8,60	10,40	14,00
4	3	17,00	11,20	10,40	9,10	7,90	9,70	10,70	11,00	23,60
5	2	10,10	6,10	5,60	5,40	5,50	5,80	5,60	6,60	6,10
6	1	10,80	6,40	5,60	5,10	5,80	5,90	6,70	6,70	8,00
7	1	8,40	6,70	6,20	5,60	7,00	5,10	5,50	7,10	7,00
8	1	8,10	6,30	6,20	6,50	6,10	6,30	7,80	9,10	8,60
9	1	10,00	3,90	4,40	3,70	3,40	3,40	4,40	5,70	5,30
10	2	10,40	5,20	6,10	4,70	5,00	5,70	6,20	12,10	7,60
11	2	7,70	5,20	4,40	3,70	3,70	4,40	5,70	6,90	5,70
12	2	10,10	4,90	5,10	5,10	5,00	4,10	6,50	5,20	10,10
Mittelwert $\bar{x}$		10,76	6,83	6,42	6,02	6,05	5,96	7,14	8,07	9,49
Standardabweichung s $\pm$		2,59	2,18	1,80	1,88	1,65	1,69	1,90	2,21	5,04

Tabelle Nr. 9

MESSUNGEN UNTER TERBUTALIN (BRICANYL^{R})

Expiratorisches thorakales Gasvolumen TGV (l)

		Meßzeitpunkte:								
		vor Inhalation	nach Inhalation							
Pat. Nr.	Tag Nr.		3 min	10 min	30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min
1	3	1,47	1,62	1,79	1,79	1,55	1,70	1,70	1,87	1,47
2	3	1,87	1,47	1,79	1,62	1,47	1,79	1,55	1,55	1,79
3	3	1,76	1,46	1,39	1,39	1,54	1,54	1,39	1,46	1,66
4	3	2,29	2,29	2,29	2,20	2,11	1,74	2,11	2,20	2,38
5	2	1,88	1,79	2,05	1,79	1,71	1,79	1,55	1,63	1,63
6	1	1,77	1,69	1,45	1,77	1,61	1,53	1,45	1,61	1,61
7	1	1,69	1,61	1,69	1,61	1,69	1,45	1,53	1,45	1,69
8	1	2,37	2,19	2,37	2,28	2,19	2,47	2,47	2,37	2,37
9	1	2,67	2,38	2,11	2,29	2,77	2,11	2,57	2,77	2,88
10	2	3,93	3,28	3,04	3,40	3,28	2,93	3,28	3,65	3,52
11	2	3,20	2,76	2,45	2,36	2,76	2,17	2,65	2,76	2,76
12	2	2,80	2,91	2,70	2,60	2,50	3,02	2,91	3,14	3,02
Mittelwert $\bar{x}$		2,31	2,12	2,09	2,09	2,10	2,02	2,10	2,21	2,23
Standardabweichung s $\pm$		0,73	0,61	0,50	0,55	0,60	0,53	0,66	0,74	0,69

Tabelle Nr. 10

MESSUNGEN UNTER TERBUTALIN (BRICANYL^{R})

Spezifische Resistance R_t . TGV (cm H_2O . s)

		Meßzeitpunkte:								
		vor Inhalation	nach Inhalation							
Pat. Nr.	Tag Nr.		3 min	10 min	30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min
1	3	15,29	11,34	10,92	11,10	10,54	11,90	13,77	12,90	11,32
2	3	23,19	14,11	14,86	12,47	11,17	11,81	15,35	14,11	18,26
3	3	24,11	13,72	11,95	13,07	13,55	11,55	11,95	15,18	23,24
4	3	38,93	25,65	23,82	20,02	16,67	16,88	22,58	24,20	56,17
5	2	18,99	10,92	11,48	9,67	9,41	10,38	8,68	10,76	9,94
6	1	19,12	10,82	8,12	9,03	9,34	9,03	9,72	10,79	12,88
7	1	14,20	10,79	10,48	9,02	11,83	7,40	8,42	10,30	11,83
8	1	19,20	13,80	14,69	14,82	13,36	15,56	19,27	21,57	20,38
9	1	26,70	9,28	9,28	8,47	9,42	7,17	11,31	15,79	15,26
10	2	40,87	17,06	18,54	15,98	16,40	16,70	20,34	44,17	26,75
11	2	24,64	14,35	10,78	8,73	10,21	9,55	15,11	19,04	15,73
12	2	28,28	14,26	13,77	13,26	12,50	12,38	18,92	16,33	30,50
Mittelwert $\bar{x}$		24,46	13,84	13,22	12,14	12,03	11,69	14,62	17,93	21,02
Standardabweichung s $\pm$		8,40	4,31	4,38	3,54	2,56	3,30	4,80	9,33	12,79

Tabelle Nr. 11

MESSUNGEN UNTER TERBUTALIN (BRICANYL^{R})

Herzfrequenz (1 / min)

		Meßzeitpunkte:								
		vor Inhalation	nach Inhalation							
Pat. Nr.	Tag. Nr.		3 min	10 min	30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min
1	3	86	76	88	84	82	80	82	76	84
2	3	96	84	90	88	88	84	100	94	96
3	3	104	92	94	100	106	110	110	96	96
4	3	74	80	66	76	80	86	80	82	76
5	2	72	78	70	78	74	100	88	88	90
6	1	76	72	70	72	70	80	82	72	76
7	1	72	76	78	76	72	88	88	84	78
8	1	86	80	76	80	100	100	88	92	94
9	1	74	72	72	74	76	76	72	80	74
10	2	76	74	72	66	72	74	78	70	70
11	2	94	86	78	84	80	80	88	72	82
12	2	96	88	92	96	104	96	108	92	108
Mittelwert $\bar{x}$		84	80	79	81	84	88	89	83	85
Standardabweichung s $\pm$		11	6	10	10	13	11	12	9	11

Tabelle Nr. 12

MESSUNGEN UNTER TERBUTALIN (BRICANYL^{R})

Blutdruck RR syst. (mm Hg)

		Meßzeitpunkte:								
		vor Inhalation	nach Inhalation							
Pat. Nr.	Tag Nr.		3 min	10 min	30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min
1	3	115	105	110	110	110	110	110	110	110
2	3	110	110	110	110	110	105	105	105	105
3	3	105	110	105	110	115	115	115	110	110
4	3	110	110	110	110	110	110	105	110	105
5	2	100	100	100	105	105	105	100	105	105
6	1	95	95	100	105	100	110	105	100	105
7	1	110	110	110	110	105	105	105	100	100
8	1	110	115	115	115	110	115	115	115	115
9	1	120	120	120	120	115	115	110	120	115
10	2	80	85	80	80	85	85	90	80	80
11	2	115	115	110	115	110	110	110	110	115
12	2	110	115	115	110	105	110	105	105	105
Mittelwert $\bar{x}$		107	108	107	108	107	108	106	106	106
Standardabweichung s $\pm$		11	10	10	10	8	8	7	10	9

Tabelle Nr. 13

MESSUNGEN UNTER TERBUTALIN (BRICANYL^{R})

Blutdruck RR diast. (mm Hg)

		Meßzeitpunkte:								
		vor Inhalation	nach Inhalation							
Pat. Nr.	Tag Nr.		3 min	10 min	30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min
1	3	70	70	70	70	70	70	70	70	75
2	3	70	75	70	70	65	75	65	65	75
3	3	85	85	80	80	80	80	80	80	80
4	3	60	60	60	60	60	60	60	80	60
5	2	80	80	75	70	60	70	65	70	65
6	1	60	60	60	65	60	60	60	75	65
7	1	95	90	90	90	85	80	80	80	80
8	1	90	90	90	90	60	80	85	85	85
9	1	80	80	85	80	80	75	80	80	80
10	2	50	50	50	50	50	50	50	50	50
11	2	65	60	60	65	60	60	60	60	60
12	2	70	70	70	70	65	70	65	70	70
Mittelwert $\bar{x}$		73	73	72	72	66	69	68	72	70
Standardabweichung s $\pm$		13	13	13	12	10	10	11	10	11

Tabelle Nr. 14

MESSUNGEN UNTER PLACEBO

Bronchialer Strömungswiderstand R_t (cm H_2O / l / s)

Meßzeitpunkte:

		vor Inhalation	nach Inhalation							
Pat. Nr.	Tag Nr.		3 min	10 min	30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min
1	2	10,20	14,20	9,90	11,20	12,20	7,10	10,20	6,10	8,00
2	2	9,90	12,50	12,90	11,00	10,60	9,90	9,90	11,40	9,00
3	1	13,40	12,30	12,70	10,40	9,90	10,40	9,20	10,40	10,20
4	1	10,10	16,30	14,50	14,50	19,90	15,40	14,70	13,60	14,50
5	1	13,50	11,50	11,90	10,40	9,00	9,00	8,10	8,10	7,60
6	3	9,70	11,60	11,70	8,30	7,60	7,60	6,60	7,10	7,50
7	3	9,50	11,30	11,40	9,00	9,50	8,50	8,50	10,60	9,00
8	2	8,00	14,30	14,40	11,40	9,80	7,90	7,60	10,20	9,80
9	2	7,80	7,70	6,90	7,50	6,60	6,10	5,80	7,30	5,50
10	3	10,10	10,90	13,50	10,40	10,70	9,70	8,60	10,60	12,20
11	1	8,40	13,60	11,70	12,00	12,20	7,70	10,30	8,80	8,80
12	3	15,90	13,60	10,30	10,90	10,90	11,70	11,90	12,10	14,60
Mittelwert $\bar{x}$		10,54	12,48	11,82	10,58	10,74	9,25	9,28	9,69	9,73
Standardabweichung s $\pm$		2,47	2,17	2,11	1,81	3,32	2,48	2,40	2,24	2,78

Tabelle Nr. 15

MESSUNGEN UNTER PLACEBO

Expiratorisches thorakales Gasvolumen TGV (l)

Pat. Nr.	Tag Nr.	Meßzeitpunkte: vor Inhalation	nach Inhalation 3 min	10 min	30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min
1	2	1,85	1,94	1,85	1,99	1,85	1,77	1,85	2,02	1,61
2	2	1,85	1,85	1,77	1,89	1,77	1,94	1,69	1,61	1,69
3	1	1,36	1,51	1,43	1,51	1,28	1,43	1,36	1,43	1,58
4	1	2,82	2,15	2,61	2,82	2,24	2,33	2,42	2,52	2,61
5	1	1,85	2,02	1,77	1,93	1,69	1,38	1,61	1,85	1,93
6	3	1,81	1,89	1,72	1,89	1,81	1,81	1,81	1,97	1,89
7	3	1,72	1,81	1,64	1,81	1,89	1,89	1,72	1,81	1,72
8	2	2,50	2,70	2,60	2,32	2,22	2,32	2,22	2,22	2,22
9	2	3,02	3,37	3,49	2,80	2,69	3,02	2,21	2,49	2,59
10	3	3,40	3,93	3,79	3,93	3,28	3,65	3,65	3,52	3,93
11	1	2,76	3,32	3,71	3,84	3,58	3,09	3,20	3,09	3,09
12	3	3,02	3,25	3,02	2,80	3,02	3,02	2,91	2,91	3,02
Mittelwert $\bar{x}$		2,33	2,48	2,45	2,46	2,28	2,30	2,22	2,29	2,32
Standardabweichung s $\pm$		0,66	0,80	0,87	0,79	0,71	0,73	0,71	0,64	0,74

Tabelle Nr. 16

MESSUNGEN UNTER PLACEBO

Spezifische Resistance R_t . TGV (cm H_2O . s)

		Meßzeitpunkte:								
		vor Inhalation	nach Inhalation							
Pat. Nr.	Tag Nr.		3 min	10 min	30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min
1	2	18,87	27,55	18,32	22,29	22,57	12,57	18,87	12,32	12,88
2	2	18,32	23,13	22,83	20,79	18,76	19,21	16,73	18,35	15,21
3	1	18,22	18,57	18,16	15,70	12,67	14,87	12,51	14,87	16,12
4	1	28,48	35,05	37,85	40,89	44,58	35,88	35,57	34,27	37,85
5	1	24,98	23,23	21,06	20,07	15,21	12,42	13,04	14,99	14,67
6	3	17,56	21,92	20,12	15,69	13,76	13,76	11,95	13,99	14,18
7	3	16,34	20,45	18,70	16,29	17,96	16,07	14,62	19,19	15,48
8	2	20,00	38,61	37,44	26,45	21,76	18,33	16,87	22,64	21,76
9	2	23,56	25,95	24,08	21,00	17,75	18,42	12,82	18,18	14,25
10	3	34,34	42,84	51,17	40,87	35,10	35,41	31,39	37,31	47,95
11	1	23,18	45,15	43,41	46,08	43,68	23,79	32,96	27,19	27,19
12	3	48,02	44,20	31,11	30,52	32,92	35,33	34,63	35,21	44,09
Mittelwert $\bar{x}$		24,32	30,55	28,69	26,39	24,73	21,34	21,00	22,38	23,47
Standardabweichung s $\pm$		9,11	9,98	11,26	10,76	11,39	9,13	9,60	8,94	12,77

Tabelle Nr. 17

MESSUNGEN UNTER PLACEBO

Herzfrequenz (1 / min)

Pat. Nr.	Tag Nr.	Meßzeitpunkte: vor Inhalation	nach Inhalation 3 min	10 min	30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min
1	2	86	82	92	90	84	90	96	90	96
2	2	96	92	96	92	88	96	94	90	92
3	1	106	100	98	100	90	88	90	92	90
4	1	74	72	70	68	62	62	64	68	74
5	1	80	72	80	82	76	80	72	90	84
6	3	70	68	76	76	72	78	78	80	74
7	3	84	88	82	80	80	94	90	78	76
8	2	86	84	90	86	102	100	104	90	92
9	2	66	88	66	68	72	70	74	78	74
10	3	76	70	74	68	66	76	74	74	78
11	1	80	96	102	100	94	92	84	78	94
12	3	112	108	112	110	112	104	106	110	104
Mittelwert $\bar{x}$		85	85	87	85	83	86	86	85	86
Standardabweichung s $\pm$		14	13	14	14	15	13	13	11	10

Tabelle Nr. 18

MESSUNGEN UNTER PLACEBO

Blutdruck RR syst. (mm Hg)

		Meßzeitpunkte:								
		vor Inhalation	nach Inhalation							
Pat. Nr.	Tag Nr.		3 min	10 min	30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min
1	2	115	110	115	115	110	110	115	110	110
2	2	115	110	110	100	110	110	110	110	110
3	1	110	110	110	110	110	110	110	110	115
4	1	105	100	100	110	100	100	105	105	105
5	1	110	105	105	105	100	100	100	100	105
6	3	95	95	100	100	100	105	100	100	100
7	3	105	100	95	100	105	105	100	100	100
8	2	105	110	110	105	100	110	115	110	110
9	2	120	125	115	120	125	120	120	120	115
10	3	90	90	90	80	90	90	90	80	80
11	1	105	115	120	120	110	105	110	115	115
12	3	105	105	105	105	105	105	100	105	105
Mittelwert $\bar{x}$		107	106	106	106	105	106	106	105	106
Standardabweichung s $\pm$		8	9	9	11	9	7	9	10	10

Tabelle Nr. 19

MESSUNGEN UNTER PLACEBO

Blutdruck RR diast. (mm Hg)

		Meßzeitpunkte:								
		vor Inhalation	nach Inhalation							
Pat. Nr.	Tag Nr.		3 min	10 min	30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min
1	2	70	70	70	70	70	70	70	70	70
2	2	70	70	65	65	70	70	70	70	70
3	1	70	80	80	80	80	70	80	80	80
4	1	60	65	65	65	65	60	60	60	60
5	1	85	80	80	75	80	75	80	65	70
6	3	75	80	80	80	80	75	70	70	70
7	3	80	80	80	80	80	80	80	80	80
8	2	80	85	80	80	80	70	80	80	80
9	2	80	90	80	80	80	80	80	80	80
10	3	50	50	55	50	50	50	50	50	50
11	1	60	65	65	65	65	65	65	65	65
12	3	60	60	60	60	65	70	70	70	65
Mittelwert $\bar{x}$		70	73	72	71	72	70	71	70	70
Standardabweichung s $\pm$		11	12	9	10	10	8	10	9	9

VII. Literaturverzeichnis

ARNER, B., BERTLER, A., KARLEFORS, T., WESTLING, H.

Bronchodilatator effect of a new sympathomimetic β-receptor-stimulating agent, terbutaline, given subcutaneously to asthmatic patients.
Acta med. scand., Suppl. 512, 41 - 43 (1970)

BAKRAN, I. jr., de MILLAS, H., MARCIC, I., ULMER, W.T.

Beeinflussung der Atemwegsobstruktion durch kombinierte Katecholamin-Atropin-Therapie.
Respiration 29, 40 - 50 (1972)

BAUER, R.

Pharmakologie und Pharmakokinetik von Atrovent^{R}.
Wien. med. Wschr. 124, Suppl. 21, 12 - 15 (1974)

BAUR, X., KÖNIG, G., POLKE, H.

Bronchodilatatorische Wirkung von β_2-Sympathomimetika in hoher Dosierung und in Kombination mit einem Anticholinergikum (Doppelblindversuch).
In: NOLTE, D., LICHTERFELD, A. (Hrsg.): Interaktion von Vagus und Sympathikus bei Bronchialerkrankungen.
München, Urban und Schwarzenberg 1980

BEUMER, H.M.

Vergleichende Untersuchungen zur protektiven Wirkung von Alupent^{R} und Th 1165a gegenüber Histamin beim Menschen.
Int. J. clin. Pharmacol., Suppl. 4, 75 - 81 (1971)

BEUMER, H.M.

The antagonistic effect of several doses of inhaled Sch 1000 administered by metered dose inhaler (MDI) or a Bird Respirator on acetylcholine-induced bronchospasm.
Postgrad. Med. J. 51, Suppl. 7, 101 - 102 (1975)

BÖHNING, W., FABEL, H.

Comparison of the onset of action of Sch 1000 and orciprenaline given by metered dose inhaler (MDI).
Postgrad. Med. J. 51, Suppl. 7, 95 (1975)

BORTZ, J.

Lehrbuch der Statistik für Sozialwissenschaftler.
Berlin, Springer 1979

CARMICHAEL, J., BLOOMFIELD, P., CROMPTON, G.K.

Comparison of fenoterol and terbutaline administered by intermittent positive pressure breathing.
Br. J. Dis. Chest 74, 268 - 272 (1980)

DECKERS, W.

The chemistry of new derivatives of tropane alkaloids and the pharmacokinetics of a new quaternary compound.
Postgrad. Med. J. 51, Suppl. 7, 76 - 81 (1975)

FORMGREN, H.

Clinical Comparison of Inhaled Terbutaline and Orciprenaline in Asthmatic Patients.
Scand. J. resp. Dis. 51, 203 - 211 (1970)

GROSS, H.J.

Dose-response study of the effect of Sch 1000 MDI on forced vital capacity (FVC), $FEV_{1.0}$, maximal mid-exspiratory flow (MMEF) and heart rate, ECG and blood pressure.
Postgrad. Med. J. 51, Suppl. 7, 95 - 96 (1975)

von der HARDT, H.

Protektive Wirkung von IK 37, geprüft im inhalativen Provokationstest im Kindesalter.
In: NOLTE, D., LICHTERFELD, A. (Hrsg.): Interaktion von Vagus und Sympathikus bei Bronchialerkrankungen.
München, Urban und Schwarzenberg 1980 (1980 a)

von der HARDT, H.

Bronchospasmolytika in der Pädiatrie?
In: NOLTE, D., LICHTERFELD, A. (Hrsg.): Interaktion von Vagus und Sympathikus bei Bronchialerkrankungen.
München, Urban und Schwarzenberg 1980 (1980 b)

von HARNACK, G.-A., PANTEN, B.

Asthma bronchiale im Kindesalter. Ergebnisse einer Nachuntersuchung von 500 Patienten.
Mschr. Kinderheilk. 105, 255 - 258 (1957)

KARDOS, P., WYLICIL, P.

Zeitwirkungsstudie zum Vergleich der Dosieraerosole von IK 6 und Terbutalin. In: NOLTE, D., LICHTERFELD, A. (Hrsg.): Interaktion von Vagus und Sympathikus bei Bronchialerkrankungen.
München, Urban und Schwarzenberg 1980

KERSTEN, W.

Protektive Wirkung von Atrovent^{R} bei Allergenprovokation.
Wien. med. Wschr. 124, Suppl. 21, 19 - 22 (1974)

KUNKEL, G., STAUD, R.-D., RUDOLPH, R., KERSTEN, R.

Die Rolle des Nervus Vagus für die allergisch und nicht allergisch ausgelöste Atemwegsobstruktion und therapeutische Folgerungen.
Prax. Pneumol. 30, 459 - 468 (1976)

KUNKEL, G.

Pathophysiologie von Vagus- und Sympathikuswirkung am Bronchialsystem. In: NOLTE, D., LICHTERFELD, A. (Hrsg.): Interaktion von Vagus und Sympathikus bei Bronchialerkrankungen.
München, Urban und Schwarzenberg 1980

MAESEN, F.P.F.

Comparison of the effects of Sch 1000 MDI and fenoterol MDI in patients with bronchial asthma and chronic bronchitis.
Postgrad. Med. J. 51, Suppl. 7, 116 - 117 (1975)

de MILLAS, H., ULMER, W.T.

Der Tagesrhytmus der Strömungswiderstände in den Atemwegen und deren Beeinflußbarkeit.
Pneumonologie 144, 237 - 252 (1971)

NADEL, J.A.

Airways: Autonomic Regulation and Airway Responsiveness.
In: WEISS, E.B., SEGAL, M.S. (Eds.): Bronchial Asthma. Mechanisms and Therapeutics.
Boston, Little, Brown and Company 1976

NOLTE, D.

Ganzkörperplethysmographische Untersuchungen zu Wirkungseintritt und Wirkungsdauer von Berotec (Th 1165 a).
Int. J. clin. Pharmacol., Suppl. 4, 127 - 128 (1971)

NOLTE, D.

Pathogenese und Therapie der Bronchokonstriktion.
Med. Welt 26, 639 - 643 (1975)

NOLTE, D.

Asthma. Das Krankheitsbild, der Asthmapatient, die Therapie.
München, Urban und Schwarzenberg 1980

POPPIUS, H., SALORINNE, Y., VILJANEN, A.A.

Inhalation of a new anticholinergic drug, Sch 1000, in asthma and chronic bronchitis: Effect on airway resistance, thoracic gas volume, blood gases and exercise-induced asthma.
Bull. Physio-path. resp. 8, 643 - 652 (1972)

REICHEL, G.

Ergebnisse einer kontinuierlichen Behandlung mit Atrovent^{R} im tageszeitlichen und Langzeitverlauf.
Wien. med. Wschr. 124, Suppl. 21, 26 - 29 (1974)

REINHARDT, D., NAGEL, M., STEMMANN, E.A., WEGNER, F.

Catecholamines and Cyclic AMP in Allergic and Exercise Induced Asthma of Childhood.
Eur. J. Pediatr. 134, 45 - 50 (1980)

SCHULTZE-WERNINGHAUS, G., GONSIOR, E., MEIER-SYDOW, J.

Bronchospasmolytische und protektive antiallergische Wirkung von Fenoterol bei antigen-induzierter Bronchialobstruktion.
Prax. Pneumol. 32, 257 - 265 (1978)

SIMONSSON, B.G., SVEDENBLAD, H., STRÖM, B.

Bronchodilatory and Circulatory Effects of Two Doses of a β_2-Agonist (Terbutaline) Inhaled with IPPB in Patients with Reversible Airways Obstruction.
Scand. J. resp. Dis. 57, 252 - 258 (1976)

STEMMANN, E.A., KOSCHE, F.

A comparison of the effects of Sch 1000 MDI, sodium cromoglycate and beta-adrenergic drugs on exercise-induced asthma in children.
Postgrad. Med. J. 51, Suppl. 7, 105 - 106 (1975)

STEMMANN, E.A., KOSCHE, F., BRAUN, S.H.

The assessment of Sch 1000 MDI and/or beta-adrenergics in asthmatic children.
Postgrad. Med. J. 51, Suppl. 7, 128 (1975)

STEMMANN, E.A.

Diagnostische Differenzierung der Asthmaformen im Kindesalter durch Lungenfunktionsprüfungen zur Verbesserung der therapeutischen Resultate. Habilitationsschrift, Düsseldorf 1976

SZENTIVANYI, A.

The beta adrenergic theory of the atopic abnormality in bronchial asthma. J. Allergy 42, 203 - 232 (1968)

THOMA, R., SIEMON, G.

Untersuchungen zur Dosis-Wirkungs-Beziehung bei der Inhalation von Bricanyl^R (Terbutalin).
Therapiewoche 26, 3942 - 3944 (1976)

ULMER, W.T., DORSCH, J., IRAVANI, J., SCHÜLER, K.-G., STEMPEL, G., VASTAG, E.

Anticholinergika als Bronchodilatatoren.
Arzneimittel-Forsch. 23, 468 - 476 (1973)

ULMER, W.T.

Die Behandlung obstruktiver Atemwegserkrankungen mit Fenoterol-Ipratropiumbromidgemisch-Dosieraerosol (IK 6).
Med. Klin. 74, 1548 - 1552 (1979)

VERSTRAETEN, J.M.

Bronchial response of asthmatic and bronchitic patients to fenoterol MDI with or without subsequent SCH 1000 MDI.
Postgrad. Med. J. 51, Suppl. 7, 120 (1975)

WAGNER, J.

Zur Pharmakologie der β-Sympathomimetika.
In: SILL, V. (Hrsg.): β_2-Sympathomimetika, Forschung und Klinik.
Hamburg, 1977

WETTENGEL, R., FABEL, H.

Placebo-Vergleich mit Berotec^R-Dosier-Aerosol bei ansteigenden Dosierungen.
Int. J. clin. Pharmcol., Suppl. 4, 96 - 99 (1971)

WOITOWITZ, H.-J., WOITOWITZ, R.H.

Placebovergleich mit Berotec^R-Dosier-Aerosol bei Bronchokonstriktion durch Allergene.
Int. J. clin. Pharmacol., Suppl. 4, 64 - 68 (1971)

WYLICIL, P., KARDOS, P.

Untersuchungen über die Wirksamkeit kleiner Fenoterol-Dosen (Dosieraerosol und Beatmungsinhalation).
In: NOLTE, D., LICHTERFELD, A. (Hrsg.): Interaktion von Vagus und Sympathikus bei Bronchialerkrankungen.
München, Urban und Schwarzenberg 1980

ZUIDEMA, P., van ESSEL, A.D.

Messung von Tagesschwankungen des bronchialen Strömungswiderstandes bei Asthmatikern.
Schweiz. med. Wschr. 95, 805 - 808 (1965)

Herrn Prof. Dr. med. E.A. Stemmann danke ich für seine Anregungen und für die freundliche Unterstützung bei der Entstehung dieser Arbeit.

Lebenslauf

Name:	Thomas Meyn
Geburt:	13. Januar 1956 in Eutin/Holstein
	Vater: Arthur Meyn, technischer Kaufmann, geb. am 24. April 1924 in Eutin/Holstein
	Mutter: Maria Meyn, geb. Zimny, Sekretärin, geb. am 24. Mai 1928 in Danzig
Schule:	April 1962 bis März 1966 Städtische Gemeinschaftsschule an der Jahnstraße, Düsseldorf
	April 1966 bis Juni 1974 Städtisches Lessing-Gymnasium, Düsseldorf, Abschluß Abitur
Studium:	Oktober 1974 bis April 1981 Studium der Medizin an der Universität Düsseldorf, Abschluß Staatsexamen
	Oktober 1976 bis September 1981 Studium der Psychologie an der Universität Düsseldorf, Ablegung der Diplom-Vorprüfung
	Seit September 1981 Studium der Psychologie an der Universität Bonn